

DIE TODESURSACHE BEI LEBERCIRRHOSE

VON

SIEGLIND BERNER

1965.

DIE TODESURSACHE BEI LEBERCIRRHOSE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von

SIEGLIND BERNER

geb. Weber

aus Freudenstadt

MAINZ 1965

Dekan: Prof. Dr. Korting

Referent: Prof. Dr. Gros

Korreferent: Prof. Dr. Voit

Tag der mündl. Prüfung: 26.11.1965



Gesamtherstellung:

Ditters Bürodienst Mainz

A. Einleitung

1. Sektionsstatistischer Überblick	1
2. Pathologisch-anatomische Begriffsbestimmung	2
3. Zur Problematik der Nosologie	
a) Die Hepatose	
b) Die posthepatotische Cirrhose	
c) Die Hepatitis	
d) Die posthepatitische Cirrhose	
4. Das klinische Bild	12
a) Subjektive Symptomatik	
b) Objektive Krankheitskriterien	
5. Prognostische Erwägungen	19

B. Hauptteil

Todesursachen der Lebercirrhose	23
I. Epidemiologische Erhebungen	23
1. Zusammensetzung des Krankengutes	
2. Geschlechtsverteilung	
3. Lebensalter	
4. Berufszugehörigkeit	
5. Habitus	
II. Subjektive Symptomatik	26
III. Vorausgegangene Erkrankungen	26
IV. Klinische Beobachtungsdauer	27
V. Objektive Befunde	27
1. Die klinische Symptomatologie	
2. Blutbefunde	
3. Leberfunktionsteste	
4. Urinstatus	
5. Herz- und Kreislaufverhalten	
6. Körpertemperatur	
7. Portale Hypertension	
a) Ascites	
b) Oesophagusvarizen	

VI. Der Einfluß des Alkohols, seine Beziehungen zu dem Auftreten von Oesophagusvarizen und deren Verteilung	33
VII. Die spezielle Fragestellung	34
1. Todesursachen des Gesamtkollektivs	
2. Die Sektionsfälle	
3. Vergleichende Betrachtung beider Gruppen mit Berücksichtigung der Lebensalter und Behandlungsdauer	
4. Beziehungen zwischen Todesursache und Oesophagusvarizen	
5. Gegenüberstellung von postalkoholischen und posthepatitischen Cirrhosen	
VIII. Prognostisch-therapeutischer Überblick	41
IX. Diskussion	47
X. Zusammenfassung	49
XI. Literaturverzeichnis	51

A. EINLEITUNG

Die Literatur der letzten Jahre zeigt eine Häufigkeitszunahme von Veröffentlichungen über Morbidität und Mortalität der Lebercirrhose, deren Prognose - von einem bestimmten Zeitraum an - in vielen Fällen als absolut desolat zu bezeichnen ist.

Nach Erhebungen der Weltgesundheitsorganisation (1) steigt die Lebercirrhose-Mortalitätsquote beim Vergleich der einzelnen erfaßten Länderstatistiken zusehends an.

Sie betrug - etwa um 1951 - auf 100 000 Einwohner berechnet für die

Bundesrepublik	8,0	
Frankreich	19,7	
Kanada	4,5	
Nordamerika	10,1	(Weiße)
Nordamerika	6,9	(Farbige)
Israel	4,0	
Japan	7,0	
Dänemark	5,9	
Italien	12,9	
Portugal	19,6	
Schweiz	11,6	

Inzwischen sind die Zahlen in vielen Ländern angestiegen, was allerdings wegen der Fehlerquellen der Todesursachenstatistik nicht ohne weiteres als stärkere Verbreitung der Lebercirrhose zu deuten ist.

Beim Vergleich der veröffentlichten Sektionsergebnisse ergibt sich auf den europäischen Raum bezogen nachstehendes Bild:

BÖRNER (2) teilte mit, daß im Zeitraum vom 1.1.1955 bis 31.12.1959 im Pathologischen Institut der Universität Bonn 3 924 Obduktionen ausgeführt wurden.

Bei 151 Autoren, d.h. in 3,8%, fand sich eine Lebercirrhose. Unmittelbar für den Tod verantwortlich war die Cirrhose bei 88 Personen. Bei Errechnung der Gesamthäufigkeit für die einzelnen Jahre des untersuchten Zeitraumes gesondert ist eine Zunahme der Cirrhosefälle innerhalb der letzten Jahre deutlich geworden. Nach Mitteilung des Verfassers konnte 1955 bei 494 Sektionen in 4,2% eine Lebercirrhose festgestellt werden. 1959 betrug die Prozentzahl bei 692 Obduktionen 5,2%.

HOLZNER et alii (3) berechneten für die Jahre 1944 bis 1953 anhand des

Sektionsgutes des Pathologischen Instituts der Universität Wien eine Quote von 1,83% Lebercirrhosen, d.h. 439 bei insgesamt 24 000 Obduktionen.

LANGER und HONUS (4) fanden in Düsseldorf in der Zeit von 1946 bis 1953 3,6% Cirrhosen bei allen durchgeführten Obduktionen. Im Jahre 1949 waren es sogar 4,5%.

ALLERT (5) gibt für den Zeitraum von 1950 bis 1954 unter dem Bonner Sektionsgut eine prozentuale Cirrhosebeteiligung von 2,7% an.

BALO et alii (6) sichteten das Obduktionsgut in Budapest in der Zeit von 1952 bis 1957 und fanden eine Beteiligung der Lebercirrhosen von 2,4% aller obduzierten Personen.

Der Anteil der Lebercirrhosen an allen Obduktionen ist allerdings methodisch in seiner Aussage beschränkt; eine Zunahme des Anteils kann ebenso gut durch eine Zunahme der Lebercirrhose wie durch eine Abnahme anderer zum Tode führender Krankheiten (Tuberkulose usw.) bedingt sein.

Die verschiedenen Formen der Lebercirrhose

Der Versuch der Einteilung der Cirrhosen nach klinischen bzw. pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten ist von verschiedenen Seiten unternommen worden, ohne daß es bisher gelang, eine allen Forderungen gerecht werdende Lösung zu finden.

Steht das pathologisch-anatomische Bild im Vordergrund, wobei die mehr oder weniger stark ausgeprägte Bindegewebsentwicklung Berücksichtigung findet, so kann formal-genetisch eine portale, zentrale und irreguläre Cirrhose unterschieden werden, wie es MARKOFF und KAISER (7) vorschlagen.

Sie glauben, unter Berücksichtigung des klinischen Bildes eine weitere Aufgliederung in

1. eine portale Cirrhose (Laennec'sche, atrophische, septale Cirrhose),
 2. postnekrotische Cirrhose,
 3. biliäre Cirrhose (primär biliäre oder cholangiolitische Cirrhose, sekundär biliäre Cirrhose, cholostatische Form und cholangitische Form)
- vornehmen zu müssen.

KALK (8) gibt auf Grund seiner laparoskopischen Verlaufsbeobachtungen aus der Sicht des Klinikers folgendes Schema an:

Cirrhosen

- I. 1. Die klassische atrophische Laennec'sche Cirrhose.
2. Die cholangitische Cirrhose.
3. Die biliäre Cirrhose.
4. Die Thesaurismosen (SpeicherungsCirrhosen).
- II. Die grobknotige Narbenleber (Kartoffelleber).
- III. Mischformen von Narbenleber und Cirrhose.

Die unterschiedliche Nomenklatur zeigt bereits, wie schwierig es ist, eine einheitliche Begriffsbestimmung festzusetzen, wobei zwischen Kliniker und Pathologen vor allem dann ein gelegentlicher Widerspruch zu erkennen ist, wenn es sich um die Deutung postmortaler Befunde und nicht um biopsisch gewonnenes Material handelt.

Zur Problematik der Nosologie

Das pathologisch-anatomische Substrat, die Lebercirrhose, sagt rein morphologisch in den seltensten Fällen etwas über deren Ätiologie und Genese aus.

Wir wissen aber, daß die Cirrhose das Resultat verschiedener Erkrankungsformen und Noxen darstellt und somit der Schluß berechtigt ist, daß sie die Manifestation verschiedener endogener und exogener Faktoren sein kann, wobei kausalgenetisch nicht nur mesenchymale Reaktionsformen bzw. isoliert am Parenchym ablaufende Prozesse eine Rolle spielen, sondern auch Addition, Summation und Kombination beider verantwortlich zu machen sind.

Primär degenerative Schädigungen des Leberparenchyms, die überwiegend toxisch bedingt sind, werden als *Hepato*se bezeichnet. Die Ursache des Leberzellunterganges ist in einer einmaligen oder wiederholten Einwirkung einer exogenen, in seltenen Fällen einer endogenen Noxe zu suchen. Mit dem Terminus technicus *Hepato*se soll zum Ausdruck gebracht werden, daß es sich hierbei keinesfalls um ein entzündliches Geschehen und seine Folgen, sondern primär um einen isolierten Parenchymprozeß handelt, wobei das Mesenchym verschont bleibt.

Im Vordergrund des morphologischen Erscheinungsbildes der Hepatose stehen primär degenerative Leberzellstruktionsstörungen mit Einzel-, Gruppen- oder Massennekrosen des Parenchyms, abhängig von der Art und Dauer des einwirkenden chemischen oder Stoffwechselgiftes.

Tritt in späteren Stadien zur primär degenerativen Leberzellschädigung eine

konsekutive entzündliche Mesenchymreaktion hinzu - was in einem Teil der Fälle zu beobachten ist -, so kann die Differentialdiagnose gegenüber einer Hepatitis schwierig, mitunter sogar unmöglich werden. So ist es verständlich, daß für diese Fälle auch die Nomenklatur "toxische Hepatitis" Anwendung findet bzw. anstatt von einer Hepatose von "Nekrose" gesprochen wird (MARKOFF und KAISER (7)).

Es lassen sich zwei Hauptvarianten der Hepatose abgrenzen.

Die sogenannte intrahepatische Cholestase oder auch Drogenikterus genannt, stellt die gelegentlich beobachtete Reaktion des Leberparenchyms auf Medikamente dar, wobei sich bisher etwa 100 chemische Verbindungen eliminieren ließen, die nach DÖLLE und MARTINI (9) zu Leberschäden mit oder ohne Ikterus führen können. Die Möglichkeit eines zusätzlichen allergischen Vorganges muß hierbei offen gelassen werden. In zwangloser Reihenfolge aufgeführt und ohne daß auf absolute Vollständigkeit der Aufzählung Wert gelegt wird, kommen als auslösende Agentien in Frage: Actinomycin-C (Sanamycin), Alloxan, Antipyrin, Arsen, Atebrin, Barbiturate, Biligrafin, Butazolidin, Chenopodium-Öl, Chloroform, Chlorpromazin, Conteben, DDT, Emetin, Furadantin, Hg-Verbindungen, Hydantoine, Jod, Methyltestosteron, Nadisan, Nepresol, Östrogene, Paraaminobenzoesäure, PAS, Penicillin, Phenothiazin, Pyridin, Rastinon, Rimifon, Streptomycin, Sulfonamide, Sulfone, Thiuracile, Wismut-Präparate und Yatren.

Häufiger anzutreffen und in ihrer Ätiologie, Diagnose, Therapie und Prognose weitaus bekannter ist die sogenannte Fettleber. Hierunter verstehen wir den zumeist reversiblen Zustand einer Fettansammlung im Leberparenchym infolge einer Dysregulation der fettabbauenden Kräfte innerhalb des Leberstoffwechsels, wobei der normalerweise etwa 5% betragende Fettanteil des Lebergewichtes bis über 40% ansteigen kann. Die Fettansammlung ist entweder darauf zurückzuführen, daß der Leber aus den Fettdepots zuviel zugeführt wird bzw. das der Leber angebotene Fett nicht vollkommen abgebaut oder nicht aus der Leber abtransportiert werden kann, wobei im intermediären Stoffwechsel das Phosphatid-Lecithin die wichtigste Transportform darstellt.

POPPER und SCHAFFNER (10 u.11) sowie KALK (8) geben folgende Ursachen der Fettleber an: Nahrungsfaktoren wie Hungerzustände, eiweißarme Ernährung mit Methionin- oder Cystinmangel bei ungenügender Zufuhr lipotroper Substanzen, fettreiche oder kohlenhydratreiche Ernährung, Vitaminmangel (Sprue, Pellagra), Stoffwechselstörungen z.B. bei Morbus Cushing, NNR-Hormonentgleisungen, Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse, Diabetes mellitus, akute oder chronische Pankreas-Erkrankungen, toxische Faktoren wie Gifte

oder Medikamente (Alkohol, Allylformit, Antibiotica, Barbiturate, Chlo-roform, Cortison, Dicumarine, Pilzgifte, Phosphor, Tetrachlorkohlenstoff, Trinitrotoluol), Bakterientoxine bei chronischen Infekten und Tuberkulose.

Auch dem Sauerstoffmangel bei hochgradiger Anämie oder Stauungszuständen im Lungenkreislauf kommt eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zu, insbesondere dann, wenn eine bereits geschädigte Leber infolge einer Oesophagus-varizenblutung oder einer sonstigen intestinalen Sanguinatio in eine relative Hypoxie gerät.

Als Ausdruck der alimentären Dystrophie, zumeist in Verbindung mit Infekten verschiedener Art (Eiterungen, Ruhr, Cholera, Pyodermien), tritt eine Fettleber nach schweren, längerdauernden Mangel- und Hungerzuständen auf.

Ordnet man die soeben angeführte Kolumne nach dem Grad der Häufigkeit, dann steht die Alkoholfettleber an erster Stelle. Es findet sich hierbei neben degenerativen Leberzellschäden stets eine mehr oder weniger ausgeprägte Verfettung mit Volumenzunahme des Parenchyms. Dauert die abusive C_2H_5OH -Zufuhr an, so kann infolge der begleitenden Mangelernährung und des chronischen Eiweißdefizits jederzeit aus der alkoholischen Fettleber eine Cirrhose entstehen.

Die Rolle des Alkohols als Cirrhose-Ursache ist durch zahlreiche Literaturveröffentlichungen bewiesen, jedoch liegen hierbei erhebliche regionale Unterschiede vor.

So stellte KALK (12) unter 137 mitgeteilten Fällen anamnestisch bei 49 Patienten = 35,8% eine Hepatitis, bei 16 = 11,7% Eiweißmangelzustände, bei 11 Patienten = 8% einen Alkoholabusus fest. Bei den restlichen 44% war aus der Vorgeschichte eine sichere Ursache nicht ermittelbar.

WILDHIRT (13) veröffentlichte nach Sichtung seines Materials von 367 bi-optisch gesicherten Lebercirrhosen und Narbenlebern folgende ätiologische Daten: An erster Stelle stand eine vorausgegangene Hepatitis mit 32,5% Beteiligung. 17,2% hatten eine Cholangitis durchgemacht. Unterernährung war bei 8,5% eruierbar. Die Kombination von Hepatitis und Dystrophie ließ sich in 16,7% aller Fälle feststellen.

Relativ untergeordnet folgte mit 7,6% der Alkoholabusus. Bei dem verbleibenden Rest ließ sich keine ätiologische Ursache nachweisen.

GIGGLBERGER (14) fand bei 200 Cirrhosepatienten in 34% einen chronischen Alkoholismus, bei 25% der Patienten gelang der Nachweis einer vorausgegangenen Virushepatitis. Eine alimentäre Dystrophie folgt mit 6,5%, der Diabetes mellitus mit 6,5%. Bei 35,5% aller Kranken mit Lebercirrhose

war die Anamnese bezüglich ätiologischer Faktoren stumm.

Fast gleichlautend hierzu konnte GROS (15, 16, 17, 18, 19) bei der Auswertung von 260 laparoskopisch gesicherten Fällen in 44,2% den Alkohol anamnestisch eruieren, bei 25% ging eine Hepatitis voraus, 5,8% hatten eine Hungerdystrophie, 9,6% eine Dystrophie in Kombination mit einer Hepatitis durchgemacht, bei 3,5% gingen chronische Magen-Darmerkrankungen voraus, 2,3% zeigten seltenere Ursachen (Morbus Bang, Tbc und Diabetes). In 19,2% konnte keine kausale Genese ermittelt werden.

SEPULVEDA, ROJAS und LANDA (20) sichteten in Mexiko die autoptischen Resultate bei 217 an einer Lebercirrhose verstorbenen Patienten. Sie fanden in 82% aller Fälle anamnestisch sowohl einen Ernährungsmangel als auch einen chronischen Alkoholismus. Sie kommen zu dem Schluß, daß die Lebercirrhose eine unspezifische Reaktion des Lebergewebes auf verschiedene Schädigungen darstellt, wobei 2 oder mehr Faktoren zusammentreffen müssen. Ein Alkoholabusus bei genügender Ernährung fand sich nur in 6,7%, ein Ernährungsmangel allein lediglich in 2,4%. Nach Meinung der Verfasser spielt das Ernährungsmoment eine nicht zu unterschätzende Rolle, daneben wird aber immer wieder auf Infekte der Gallenwege hingewiesen. Auch die Frage der konstitutionellen Disposition wurde von ihnen untersucht.

ETIENNE-MARTIN und KLEPPING (21) widmen ihre Arbeit der Lebensgewohnheit des Franzosen, täglich größere Mengen Alkohol gewohnheitsmäßig zu genießen. Sie glauben, die Coca Colaflasche Amerikas sei der französischen Weintrinksitte gleichzusetzen. Aus diesem Grund hat der chronische Alkoholismus in Frankreich große soziologische und medizinische Bedeutung; vor allen Dingen als ätiologischer Faktor der Lebercirrhoseentwicklung, während die Hepatitis epidemica als ätiologisches Agens weit zurücktritt. Die Verfasser glauben nachgewiesen zu haben, in 80 bis 90% aller Fälle den Alkoholabusus für die Cirrhoseentstehung verantwortlich machen zu können.

In Frankreich sterben an der Lebercirrhose im Vergleich zu den übrigen europäischen Ländern auffallend mehr Menschen (22). Auf 100 000 Einwohner entfallen (etwa um 1956) 13,6. Als Vergleich sei die Bundesrepublik angeführt. Hier sind es bei gleicher Fragestellung 8. Aus diesem Grunde stellte das Nationale Hygieneinstitut in Frankreich genaue Erhebungen an. 116 Patienten dreier großer französischer Städte, die an Lebercirrhose erkrankt waren, wurden nach Alter, Geschlecht und sozialem Status rubriziert. Als Vergleichskollektiv wurden 116 Patienten mit anderen Erkrankungen herangezogen.

Es ergab sich, daß 64 Cirrhosepatienten einen Alkoholkonsum mit Tagesschwankungen von 2 - 2,6 Litern Wein, das entspricht mehr als 160 g Alkohol, ge-

nossen hatten. Von dem Vergleichskollektiv waren lediglich 7 Patienten eruierbar, die ein gleiches Quantum pro Tag zu sich nahmen.

Infolge Gleichheit der Lebensgewohnheiten sprechen die Ergebnisse in hohem Maße dafür, daß stark vermehrter Alkoholgenuß die Cirrhoseentwicklung zumindest begünstigt.

Nach Untersuchungen von THALER (23) sind Menge, Stetigkeit und Dauer des Alkoholgenusses von ausschlaggebender Bedeutung. Die Art des genossenen Getränkes soll keine Rolle spielen. Von der Tatsache ausgehend, daß die primäre Oxydation des Alkohols in der Leber erfolgt, erklärt sich die verlangsamte Spaltung bei vorliegender Leberparenchymschädigung und die Beschleunigung nach Glukose oder Insulingaben. Alkohol ist ein Zellgift, das sich vor allem in einer Störung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels äußert. Der respiratorische Quotient fällt bei experimenteller Alkoholintoxikation der Leber bis auf 0,67 und wird dabei niedriger als der Quotient des Gesamtorganismus. Rationierung oder allgemeines Alkoholverbot führt zu einem signifikanten Rückgang der Todesfälle an Lebercirrhose, wie wir es in der Prohibitionsära der USA erlebt hatten. Dabei fiel die Mortalität der Lebercirrhose auf die Hälfte, stieg aber nach Aufhebung der Prohibition rasch wieder an. Wenn auch Tierversuche, mit chronischer Alkoholgabe eine Cirrhose zu induzieren, als ergebnislos anzusehen sind, so gelang es zumindest, die leberschädigende Wirkung mehrfach nachzuweisen. Bei Ratten entsteht bei eiweißreicher Diät und Zufütterung von Alkohol eine Fettleber, die bei alkoholfreien Kontrolltieren nicht auftritt. Die erhöhte Empfindlichkeit nach Alkoholgenuß gegenüber Chloroform ist bekannt. Akute Alkoholintoxikationen beim Menschen lassen keine Störung der Leberfunktion erkennen. Als empfindlichste Reaktion erwies sich nach Meinung des Verf. die Bromsulfaleinprobe. Gegen die Ätiologie des Alkohols als alleinige Ursache wird neben tierexperimentellen Mißerfolgen die Tatsache ins Feld geführt, daß es sichere Fälle alkoholischer Fettlebern gibt, die nicht in eine Cirrhoseform übergehen. Schließlich wird als Gegenbeweis angeführt, daß der Prozentsatz der Cirrhotiker unter chronischen Alkoholikern relativ gering sei.

So fand FAHR (24) bei 300 Trinkern zwar 298 Fettlebern, jedoch nur 11 Cirrhosen. Die Entstehung der alkoholischen Cirrhose wurde verschiedentlich auf Beimengungen und Verunreinigungen alkoholischer Getränke bezogen, so vor allem auf Kupfer, Methylalkohol und verschiedene Klär- und Schönstoffe. Diese Vermutung hat jedoch einer Nachprüfung nicht standgehalten. Erst die Entdeckung des Mangels an sog. lipotropen Substanzen wie Cholin und Methionin im Tierversuch scheint wenigstens teilweise eine Erklärungs-

möglichkeit darzustellen. Vor allem wird häufig die Tatsache der Inanition des Alkoholikers zu wenig berücksichtigt. Dies ist dadurch geklärt, daß der Alkohol als Kalorienträger bis zu 50% des Bedarfes zu decken in der Lage ist, zum anderen, daß infolge des chronischen Alkoholismus häufig eine Gastritis auftritt, die mit einer Inappetenz verbunden ist. Außerdem ist es ohne Zweifel eine Frage der finanziellen Suffizienz, ob neben dem Erwerb des Alkohols eine kalorien- und vor allem eiweiß- und vitaminreiche Nahrung zusätzlich beschafft werden kann. Somit ist die Tatsache erklärt, daß der Alkoholkonsum bei den wirtschaftlich besser gestellten Bevölkerungsschichten nicht in dem Ausmaße eine Cirrhose zur Folge hat, wie dies bei anderen Bevölkerungskreisen zu beobachten ist.

CAROLI (25) stellte bei seinen Untersuchungen eine direkte Abhängigkeit zwischen der Menge des genossenen Alkohols und der Cirrhoseentstehung fest. Nach seiner Ansicht führt ein täglicher Weingenuß von 2 Litern, d.h. ca. 160 g Alkohol pro die, in Verbindung mit unterkalorischer, vor allem eiweiß- armer Ernährung direkt oder auf dem Umwege über die alkoholische Fettleber mit oder ohne Nekrose zur Cirrhose.

MARKOFF und KAISER (7) fanden unter 138 bioptisch gesicherten Cirrhosen 80 durch Alkoholabusus verursacht, 30 posthepatitische Cirrhosen, 12 Fälle waren ohne sichere Ätiologie, 8 biliäre Cirrhosen, 5 Pigmentcirrhosen, 1 Malaria-cirrhose, 1 Cirrhose nach chronischer Enterocolitis, in einem Fall entstand eine Cirrhose nach Dichlorbenzolintoxikation.

SEIFERT (26), der 66 pathologisch-anatomisch gesicherte Fälle untersuchte, stellte 19 mal Alkoholabusus, bei 15 Patienten eine vorausgegangene Hepatitis, in 14 Fällen eine unklare Ätiologie, 4 mal Diabetes mellitus. bei 4 Cirrhotikern vorausgegangene Mangelernährung, in 3 Fällen eine Lues, 3 mal Tuberkulose, 2 mal Gallenwegserkrankungen, bei einem Patienten nach Thorotrastgabe und 1 mal eine Porphyrie fest.

Einer Aufstellung der Ätiologie bei 64 histologisch-pathologisch gesicherten Cirrhosepatienten von BECK und CREUTZFELDT (27) ist folgendes Zahlenmaterial zu entnehmen:

Alkoholabusus 12 mal, vorausgegangene Hepatitis in 3 Fällen, chronische Gallenwegserkrankungen bei 7 Patienten; die Kombination von Hepatitis und Alkohol zeigten 5 Kranke, eine Hepatitis mit Hungerdystrophie fand sich bei 4 Personen, Angaben über Hepatitis + Lues fanden sich 3 mal, Ruhr als Vorkrankheit bei 2 Patienten, eine Hungerdystrophie allein hatten 2 Patienten durchgemacht, Hepatitis, Hungerdystrophie und schwerer Darminfekt fand sich bei 3 Patienten, Lungentuberkulose 1 mal; 1 mal eine Hepatitis + Lungentuberkulo-

se 1mal; 1mal eine Hepatitis + Lungentuberkulose, Alkohol + Hungerdystrophie in einem Falle, Alkohol + chronische Arsen-Intoxikation 1mal, bei einem Patienten Alkohol und Gallenwegsinfekt. In 12 Fällen blieb die gezielte Anamneseerhebung leer.

In vielen Fällen gelingt es nicht, eine einzige Noxe für die Entstehung der Cirrhose anzuführen. Es handelt sich bei genauer Betrachtung sehr häufig um eine Addition von Teilkomponenten, von denen wahrscheinlich der isolierte Einzelfaktor allein nicht ausreicht, eine Cirrhose hervorzurufen. Das Zusammentreffen von 2 oder mehr Faktoren hingegen genügt, das Krankheitsbild zu induzieren. Ein typisches Beispiel stellt die Kombination der chronischen Inanition in Form der Heimkehrerdystrophie mit einer Hepatitis dar.

Eine besondere Bedeutung kommt einer vorausgegangenen Hepatitis im Rahmen der Cirrhoseursachen zu. Handelt es sich bei den Hepatosen um primär degenerative, am Parenchym ablaufende Vorgänge, gilt als Angriffspunkt der auf entzündlicher Basis entstehenden Prozesse vornehmlich der Gefäß-Bindegewebsapparat, das Mesenchym. Während im allgemeinen 6 bis 8 Wochen nach klinischer Manifestation mit einer Ausheilung der Hepatitis gerechnet werden kann, wobei es gleichgültig ist, ob es sich um eine enterogene Hepatitis epidemica mit einer Inkubationszeit von 14 bis 40 Tagen oder um eine Serumhepatitis - Inkubationszeit 1 bis 6 Monate - handelt, gibt es atypische Verläufe mit protrahierten Krankheitsformen. Hierbei können Ikterus, Lebervergrößerung und pathologische Laborbefunde länger als 3 Monate bestehen bleiben.

Selbst nach Ablauf eines halben Jahres kann noch eine völlige Restitutio ad integrum erfolgen.

Etwa bei 5% aller Hepatitisfälle treten ein oder mehrere Rezidive auf.

Eine akut foudroyant verlaufende Sonderform der Virus-Hepatitis führt zu ausgedehntem Leberzellzerfall, der bis zum Sistieren der Leberfunktion, zum Koma oder zum Exitus letalis führen kann. Man bezeichnete dieses Bild früher unzutreffend als akute gelbe Leberatrophie bzw. akute Leberdystrophie. In Anlehnung an das anglo-amerikanische Schrifttum ist heute die Nomenklatur "akute Lebernekrose" geläufig.

Abhängig von dem Ausmaß des Leberparenchymunterganges infolge einer Hepatitis mit nachfolgender akuter Lebernekrose kann sich bei Überleben der akuten Phase entweder eine Kartoffelleber ausbilden - die nicht zur Progredienz, sondern zur Vernarbung neigt - oder es kommt zur Leberzellregeneration mit Ausbildung von Adenomen, die sekundär in eine Cirrhose, die sogenannte postnekrotische Cirrhose übergehen können, wie es in

der Regel bei den posthepatitischen Cirrhosen der Fall ist.

Der grundsätzliche Unterschied zwischen einer Kartoffelleber und der postnekrotischen Cirrhose besteht darin, daß bei der Narbenleber (Kartoffelleber) ein schwerer Leberparenchymschaden mit Gruppe-, Läppchen oder Lappennekrose vorlag, ohne daß eine mesenchymale Proliferationstendenz in Richtung des noch erhaltenen Parenchyms zu beobachten ist. Ein Leberzelluntergang kann demnach sowohl auf dem Boden einer Hepatose wie durch ein entzündliches Geschehen, eine Hepatitis, ausgelöst sein.

Das grundsätzliche Hauptkriterium einer jeden Lebercirrhose ist in der progredienten Tendenz des proliferierenden Mesenchyms zu sehen mit dem Bestreben, in das bestehende Parenchym einzubrechen und auf dem Wege der chronischen Entzündung - aus der Peripherie kommend - das Läppchenzentrum zu infiltrieren.

Als Faktoren, die bei einer Hepatose zum Untergang des Leberparenchyms führen können, gelten:

Tetrachlorkohlenstoff, Äthylendichlorid, Tetrachloräthan, Methylchlorid, Chlornaphthol, DDT, Phosphor, Pflanzengifte wie Amanitoxin und die Seneciovergiftung, unter den Metallen Arsenate, Arsenite, Arsphenamin, Neoarsphenamin, Mapharsen, Chrom, Mangan, Antimon, Narkotica wie Chloroform, Chloräthyl, aber auch Avertin, Tanninsäure, Trinitrotoluen, Atebrin und bei besonderer Überempfindlichkeit Sulfonamide, Antibiotica und Tuberkulostatica. Ist es im Gefolge einer Hepatose oder einer Hepatitis zu einem Parenchymuntergang mit anschließender Mesenchymreaktion gekommen, so beginnt der Prozeß der Cirrhoseentwicklung.

Hierbei drängen sich die aus den periportal Infiltraten gegen die Läppchenmitte vorwachsenden Rundzellen, Fibroblasten und Fibrozyten zwischen die erhaltenen Leberzellen, schädigen diese, bringen sie zur Nekrose und ersetzen das untergegangene Parenchym durch mesenchymales Gewebe. Tritt in nicht seltenen Fällen eine Kombination von Narbenleber mit einer Cirrhose auf, dann ist diese Cirrhose nicht aus der Narbenleber hervorgegangen, sondern primär bei vorhandener Narbenleber im suffizienten Parenchym entstanden.

Die zur Cirrhose führende Hepatitis epidemica gehört in den seltensten Fällen der foudroyant verlaufenden Form an. Zumeist handelt es sich sogar um klinisch leichte Hepatiden, die gelegentlich ohne Ikterus ablaufen können.

Etwa 80% aller Virushepatitisfälle heilen innerhalb eines Vierteljahres völlig aus. Bei ca. 5 bis 15% entwickeln sich jedoch chronische Entzündungs- und Vernarbungsprozesse in der Leber, wobei die medizinische Terminologie zwi-

schen einer chronischen Hepatitis, einer posthepatitischen Cirrhose und einer Narbenleber differenziert. Die postnekrotische Cirrhose stellt die häufigste posthepatitische Cirrhoseform dar, wobei in der Mehrzahl aller Fälle eine Serumhepatitis vorausging.

Die Ausbildung einer Cirrhose nach Hepatitis erfolgt gelegentlich innerhalb einiger Monate, mitunter dauert es 1/2 Jahr, bisweilen 1 1/2 bis 2 Jahre. In seltenen Fällen beträgt die Zeitdauer mehr als 2 Jahre.

KALK (8) gelang der Nachweis der Entstehung einer Cirrhose aus einer akuten Hepatitis nach Ablauf von nur 5 Monaten. Im Gegensatz hierzu ist die Prognose im Anschluß an eine Hepatose sich entwickelnder Cirrhosen ungleich günstiger. Hier vergehen meist etwa 15 Jahre, bis die Cirrhose voll ausgebildet ist.

Der Beweis des Überganges einer Hepatitis in eine Cirrhose konnte mit letzter Überzeugungskraft erst nach Einführung bioptischer Verlaufsbeobachtungen erbracht werden.

Rund 30 bis 40 Prozent aller in Deutschland beobachteten Cirrhosen stellen die Folge einer vorausgegangenen Virushepatitis dar, wobei es sich fast ausschließlich morphologisch um eine postnekrotische Form handelt.

Auffällig ist bei dieser Prozentangabe ein erheblicher regionaler Unterschied, wobei die Weinanbaugebiete des süddeutschen Raumes unterhalb der mitgeteilten Zahlen verharren.

Die Frage, warum lediglich ein kleiner Teil - 5 bis 15% - der klinisch anscheinend leichten Hepatitiden in eine Cirrhose übergeht, ist noch nicht endgültig geklärt. Als Faktoren, die ausheilungsverzögernd sind und die Gefahr des Überganges in eine Cirrhose in sich bergen, gibt KALK (8) folgende Punkte an:

- Abhängigkeit von der Erregervirulenz,
- mangelnde Durchseuchung,
- fehlende körperliche Schonung,
- Mangel- oder Fehlernährung,
- Giftstoffe verschiedenster Art,
- Infekte,
- innersekretorische und Stoffwechselstörungen und vorausgehende Leberschädigungen.

Das klinische Bild

Das klinische Bild der Cirrhose ist im Frühstadium recht uncharakteristisch. Später begegnen wir dem eines zumeist über viele Jahre hindurch sich erstreckenden chronisch proliferativen Prozesses. Dies stimmt mit den Untersuchungen von BENDA, RISSEL und THALER (28) überein, die anhand bioptischer Untersuchungen bei posthepatitischen Leberveränderungen nachwiesen, daß frühestens nach 3 1/2 Monaten, zumeist jedoch nach 6 Monaten ein pseudolobulärer Umbau der normalen Strukturen festzustellen ist. Werden die aus Tierversuchen abgeleiteten Versuche zugrunde gelegt, so müßte man für die im Anschluß an eine Hepatose entstehende Cirrhose eine Zeit von 15 bis 20 Jahren annehmen (DIBLE (29)).

Der bekannte Zusammenhang zwischen langjähriger Dystrophie (GROS (19)) in Verbindung mit Infekten, chronisch eitrigen Entzündungen und zusätzlich durchgemachten Hepatitiden muß ebenfalls anamnestisch berücksichtigt werden. Ein nicht unwesentlicher Faktor ist die berufliche Exposition des Patienten im Hinblick auf regelmäßigen Alkoholabusus, wie es bei Gastwirten, Metzgern und Winzern der Fall ist.

Die frühere Vorstellung, wonach das Zusammentreffen von Lebercirrhosen und Diabetes als Rarität angesehen wurde, muß nach routinemäßiger Anwendung laparoskopischer Methoden als überholt angesehen werden.

So fand SCHLEUSNER (30) in Hamburg das Nebeneinander von Cirrhose und Diabetes in 12,7% seines Materials, HARTMANN (31) in Göttingen bei 9,6%, LEEVY (32) für Jersey City in 6,6% sowie POCHE und SCHUMACHER (33) in Düsseldorf bei 13,2%. KALK (34) ermittelte sogar eine prozentuale Beteiligung von 32%. Die Ergebnisse der Untersuchungen von BLOODWORTH (35), der 27 000 Autopsien auswertete, und bei Diabetikern eine 2 bis 3mal häufigere Cirrhosefrequenz fand, wobei er die Durchschnittsbevölkerung hierzu in Relation setzte, stehen damit in Übereinstimmung.

Bei der Diskussion der Frage, aus welchem Grunde der Diabetiker vermehrt an einer Lebercirrhose erkrankt, werden in der Literatur folgende Möglichkeiten erörtert:

Ein Teil der Untersucher sieht die Cirrhose als Folge diabetischen Fettleber an, wozu in erster Linie die Ergebnisse von THALER (36) beigetragen haben. Es ist bekannt, daß der Diabetes mellitus unter den Ursachen der Genese einer Fettleber nach dem Alkoholabusus an zweiter Stelle steht, wobei schlecht eingestellte Diabetiker häufiger dazu neigen, als Patienten mit ausgeglichener Stoffwechsellaage.

Nach einer anderen Interpretation ist das gehäufte Zusammentreffen von Le-

bercirrhose und Diabetes auf die signifikant vermehrte Serumhepatitis-Morbidität des Diabetikers zurückführbar.

Es kann davon ausgegangen werden, daß wahrscheinlich die täglich ein bis mehrmals erfolgenden Insulininjektionen und die laufenden Blutzuckerkontrollen eine Erklärung dieses Phänomens darstellen.

DEMOLÉ, DOMINI, SCHAFFNER (37) messen einer vorausgegangenen Virushepatitis eine besondere Bedeutung bei.

Auch nach SEIGE (38) sollen Diabetiker prozentual häufiger an einer Hepatitis erkranken als Stoffwechselgesunde.

MacDONALD (39) und MALLORY weisen auf das Überwiegen postnekrotischer Cirrhosen bei Diabetikern hin.

Abschließend muß festgestellt werden, daß unabhängig von der Ätiologie die Tatsache des gehäufteten Nebeneinander von Diabetes und Lebercirrhose als gesichert anzusehen ist.

Krankheitsverbote

Der Cirrhose jahrelang vorausgehend werden vor allem gastro-intestinale Beschwerden als "Prodromi" angegeben. Im einzelnen sind es Völlegefühl, Meteorismus, Inappetenz, Übelkeit, Aufstoßen, Druck unter dem Rippenbogen und Fettintoleranz. Mit der Zunahme der cirrhotischen Veränderungen und dem Eintreten einer allmählichen Leberinsuffizienz wird die Skala der subjektiven Beschwerdensymptomatik noch wesentlich eindrucksvoller. Jetzt treten außer den bereits geschilderten Symptomen gelegentlich auf: morgendliche Übelkeit, Erbrechen, oft begleitet von pappigen Geschmackssensationen, ausgeprägte Völlegefühle, Stuhlnregelmäßigkeiten, wobei Diarrhoen mit Obstipation wechseln, Aversion gegen Nikotin, mitunter Alkoholintoleranz, Nachlassen der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, oft gekoppelt mit depressiver Grundstimmung. Das Nachlassen der männlichen Potenz bzw. das Sistieren der Libido in Verbindung mit einer spürbaren Minderung der allgemeinen Leistungskraft stellt nicht selten den A. taß dar, den Arzt aufzusuchen.

Objektive Krankheitskriterien

Versuche, einen bestimmten Konstitutionstyp - nach KRETSCHMER - als prädisponiert herauszustellen, müssen als gescheitert angesehen werden. Sicher dominieren nicht die Leptosomen, wie es MÜLLER (40) glaubte, eher sind es lebensbejahende Pykniker. - Ist die Cirrhose fortgeschritten, dann ist gelegentlich ein Palmarerythem zu beobachten.

EPPINGER (41) beschrieb als Charakteristikum die sogenannten Sternaevi, die in der amerikanischen Literatur als "Spidernaevi" bezeichnet werden. Es sind dies feine arterielle Gefäßweiterungen, die von einem Zentrum nach der Peripherie spinnenbeinartig angeordnet sind, wobei der Durchmesser ca. 5 bis 10 mm beträgt. Praedilektionsstellen sind das Gesicht, der Hals, die oberen Extremitäten, mitunter auch die Schleimhäute des Gaumens. Als Ausdruck eines Hypogenitalismus findet sich bei den Männern eine spärliche Scham- und Axillarbehaarung, Hodenatrophie und gelegentlich eine Gynäkomastie. Außerdem beobachtet man eine Weißfleckelung der Haut, besonders an den Armen, Lunulaverlust an den Nägeln sowie gehäuft Dupuytren'sche Kontrakturen. Kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer zunehmenden bindegewebigen Sklerosierung der Leber, so werden auch die normalen Strömungswiderstände verändert, es tritt eine sogenannte intrahepatische Blockbildung auf. Als deren Folge resultiert eine Blutdruckerhöhung im Pfortaderkreislauf, die sogenannte portale Hypertension.

Die portale Hypertension

Eine permanente Steigerung des Druckes im Pfortaderkreislauf, der unter physiologischen Verhältnissen 6 - 12 cm Wassersäule beträgt, bezeichnet man als portale Hypertension. Als Ursache einer pathologischen Pfortaderdruckerhöhung sind Behinderungen im Verlauf der Pfortaderstrombahnen anzusehen, wobei man je nach dem Orte, wo das Hindernis sitzt, von einer prae-, intra- oder post-hepatischen Blockbildung spricht.

Wird die Pfortader durch Tumoren oder tuberculöse Lymphknotenkonglomerate von außen komprimiert, oder kommt es im Gefolge einer Pankreatitis bzw. Cholangitis oder von Bauchverletzungen zu einer Entzündung im Pfortaderbereich, dann haben wir einen sogenannten praehepatischen Block vor uns. Eine isolierte Milzvenenthrombose, mit den klinischen Kriterien eines Milztumors und den Zeichen der Hypersplenie (Anaemie, Leukopenie, Thrombocytopenie), die eine Sonderstellung einnimmt, führt dann zur portalen Hypertension, wenn durch Weiterwachsen der Thromben in den Pfortaderstamm dieser partiell oder total verlegt wird. Von einem posthepatischen Block (Chiari-Syndrom) spricht man in allen den Fällen, wo es zur Einengung der lichten Weite der Lebervene gekommen ist. Dies kann die Folge von Entzündungen mit anschließender Schrumpfung an der Durchtrittsstelle des Zwerchfells nach Pleuritis oder Pericarditis der Fall sein. Den gleichen Effekt haben Tumoren, die von außen das Lumen der Vena hepatica komprimieren bzw. im Gefäß selbst wachsende Tumorthromben, wie es beim Hypernephrom bekannt ist.

Prozentual am häufigsten wird in ca. 80% aller Fälle der intrahepatische Block angetroffen. In der Reihenfolge der Ursachen steht die Lebercirrhose an erster Stelle, es folgen Mischformen von Narbenleber und Cirrhose. Als dritte Ursache werden reine Narbenlebern angeführt. Die Erklärung für die Entstehung eines intrahepatischen Blockes ist in der zunehmenden bindegewebigen Sklerosierung, dem Parenchyumbau, einer gelegentlichen entzündlichen oder toxischen Schwellung des Leberparenchyms und einer Fettinfiltration zu sehen.

Hierdurch werden die normalen Strömungswiderstände in der Leber erhöht, retrograd resultiert dann eine portale Hypertension. Das klinisch wichtigste Symptom des Pfortaderhochdruckes stellt die Ausbildung von Oesophagusvarizen dar. Sie verdanken ihre Entstehung der natürlichen Verbindung zwischen der Pfortader über die Vena coronaria ventriculi, die Venae oesophagicae, Vena azygos zur Vena cava cran. Die Literaturangaben über die Häufigkeit des Vorhandenseins von Oesophagusvarizen schwanken zwischen 30 und 80%. Wichtig erscheint die Feststellung, daß nicht in jedem Falle eines Pfortaderhochdruckes mit einer Oesophagusvarizenbildung zu rechnen ist. Versagt die röntgenologische Darstellung, so leistet die Oesophagoskopie wertvolle Dienste.

Fast ausschließlich röntgenologisch diagnostizierbar sind vornehmlich im distalen Magenbereich anzutreffende Varizen, die häufig mit Oesophagusvarizen vergesellschaftet sind, jedoch prozentual seltener angetroffen werden.

An weiteren inneren Verblutungsmöglichkeiten des infolge einer intrahepatischen Blockbildung zum Aufstau gekommenen Pfortadervenenblutes begegnen wird einer Varikosis des Plexus haemorrhoidalis, die jedoch gegenüber den Oesophagusvarizen an Bedeutung weit zurücktritt. Gelegentlich geben schwere rezidivierende Haemorrhoidalblutungen den ersten Hinweis auf das Vorliegen einer portalen Hypertension. Venenerweiterungen im Bereich der vorderen Bauchwand, die das aufgestaute Pfortaderblut auf dem Wege der Kollateralkreislaufbildung in die Vena cava umleiten, lassen oft aus der Strömungsrichtung erkennen, wo ungefähr der Sitz des Hindernisses zu suchen ist.

Als absolute Rarität sei die Ausbildung periumbilicaler Varizen erwähnt, die schon lange vor Kenntnis der Kausalgenese als Caput medusae beschrieben wurden. Es handelt sich dabei um eine Rekanalisation der Vena umbilicalis mit Anastomoseausbildung zur Vena epigastrica und caudalis. Keinesfalls alle Cirrhotiker zeigen äußerlich sichtbare Varizen, sei es, daß innere retrograde Anastomosen vorhanden sind, die zu einer ausreichenden Entlastung des Pfortaderkreislaufes führen, oder daß es nicht zur Ausbildung einer portalen Hypertension kam.

Ein wichtiger diagnostischer Hinweis auf das Bestehen eines Pfortaderhochdruckes ist in dem Vorliegen eines Milztumors zu sehen. Prozentual ist eine Splenomegalie in 80 bis 90% aller Fälle vorhanden, die um so ausgeprägter ist, je näher das Hindernis der Milz liegt. Keinesfalls führt eine Splenomegalie in allen Fällen zur Hypersplenie. Selbstverständlich muß bei einer Milzvergrößerung eine andere Genese als die der portalen Hypertension (infektiöse Ätiologie, Leukämie, tumoröse Genese bzw. eine Thesaurismose) ausgeschlossen werden.

Der Nachweis von freiem Ascites gelingt in vielen, keinesfalls aber allen Fällen von Cirrhosen. Er gilt als Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankungsphase und folgt entweder dem Stadium des vermehrten Meteorismus oder ist mit diesem vergesellschaftet. Als Ursachen werden eine Hypalbuminämie, die vermehrte Natriumretention durch die Niere infolge eines Hyperaldosteronismus und eine vermehrte Antidiuretinausschüttung des Hypophysenhinterlappens in Verbindung mit einer erhöhten Kapillarpermeabilität angesehen.

Im einzelnen führt die absolute Verminderung der Albumine zu einer Abnahme des Kolloid-osmotischen Druckes, wobei der ständige Verlust von Albumin in die Ascitesflüssigkeit im Sinne eines Circulus vitiosus die Ausbildung einer Dysproteinämie bestärkt. Für die gestörte Natriumausscheidung durch die Nieren ist eine erhöhte tubuläre Rückresorption unter dem Einfluß einer vermehrten Aldosteronbildung verantwortlich zu machen. Die erhöhte Kapillarpermeabilität beruht entweder auf einem Sauerstoffmangel, wie bei der akuten Pfortader- oder Mesenterialvenenthrombose, auf einer Eiweißverarmung der Kapillarwand und zum anderen auf einer entzündlichen Komponente.

Sicher spielen auch mechanische Momente eine Rolle, denn ein Ascites tritt nicht nur bei einer intrahepatischen Sperre (Pfortaderthrombose) wie bei einem posthepatischen Block infolge einer Rechtsinsuffizienz bzw. Einengung der Vena hepatica seu Vena cava caudalis oral der Einmündung der Vena hepatica. Hinzu kommt, daß abhängig von der Dauer des Vorhandenseins von freiem Ascites konsekutiv entzündliche Veränderungen am Peritoneum viscerale et parietale auftreten, die zu erhöhter Kapillardurchlässigkeit führen und damit die Ascitesgenese weiter begünstigen.

Palpationsbefund

In diagnostischer Hinsicht besonders aufschlußreich ist die subtile Palpation von Leber und Milz, wobei es oft gelingt, zu diagnostischen Schlüssen zu gelangen, bevor es zu einer Leberfunktionsdekompensation gekommen ist. Eine Fettleber ist oft groß, von prall-elastischer Konsistenz, mit abgerundetem vorderem Rand und kaum verhärtet palpabel, während bei chronischer He-

patitis die Leber vergrößert und hart mit scharfem vorderem Rand zu fühlen ist. Mit dem Fortschreiten der mesenchymalen Infiltration wird die cirrhotische Leber zunehmend härter mit betontem vorderem Rand. Diese Phase kann längere Zeit bestehen bleiben, bis mit dem Herannahen des Finalstadiums eine Verkleinerung des Organs auftritt. Die Milz ist in den meisten Fällen vergrößert und hart palpabel, vor allem dann, wenn gleichzeitig eine portale Hypertension besteht. Tritt eine Hypersplenie auf, dann sind im Blutbild, das im allgemeinen bei Cirrhotikern keine Besonderheiten aufweist, Thrombocytopenie, Leukopenie und Anaemie erkennbar. Die Elektrophorese ist, entsprechend der zentralen Bedeutung der Leber innerhalb des Eiweißstoffwechsels, beim Vorliegen einer Cirrhose in ihren Werten deutlich von der Norm abweichend. Bei Gesunden beträgt das Gesamteiweiß 6,5 bis 8 g.

Im einzelnen wird in der anabolen Phase des Lebereiweißstoffwechsels neben der Bereitstellung der Vorstufen zur Gewebeeiweißbildung, der Bildung eigenen Eiweißes und der Synthese der Serumproteine auch die Speicherung von Eiweiß bewirkt.

Katabol erfolgt die Spaltung von Proteinen zu Aminosäuren. Erst die Einführung der Papierelektrophorese ermöglichte es, genaue Vorstellungen über den Lebereiweißstoffwechsel zu gewinnen.

Folgende Plasmaproteine, von denen die meisten ausschließlich in der Leber gebildet werden, können durch elektrophoretische Untersuchungen erfaßt werden:

Albumine, alpha-Globuline, beta-Globuline, Fibrinogen und außerdem das im RES gebildete gamma-Globulin.

Neuerdings muß das Vorhandensein zweier verschiedener Albuminfraktionen, die elektrophoretisch durch eine Zweigipfeligkeit imponieren, angenommen werden. Die alpha-Globuline lassen sich in alpha 1- und alpha 2-Fractionen aufteilen. Im Rahmen der Leberfunktionsprüfung gestattet die Elektrophorese wertvolle diagnostische Rückschlüsse. So beobachtet man bei langdauernden Cirrhosen mitunter Hypoproteinämien bis zu Werten von 4,5 bis 6 g%.

Während beim Gesunden die Albumine 5 g% betragen, ist bei der Dysproteinämie eine Verschiebung zu Ungunsten der Albumine zu bemerken, wobei die Globuline stets eine absolute Vermehrung erfahren.

Für die Lebercirrhose charakteristisch ist der breitbasige gamma-Globulin-gipfel, der mit der beta-Globulinfraktion auf Kosten der Albumine zu einem typischen Kurvenbild verschmilzt.

Neben der diagnostischen Bedeutung der Elektrophorese besitzt diese auch einen prognostischen Wert. So kann bei einem Absinken der Albumine unter 3 g% dies als Signum mali ominis gedeutet werden.

Klinisch schwer einzuordnen sind etwa 8 - 10% aller Lebercirrhosen, bei denen statt einer Hypoproteinämie eine Hyperproteinämie auftritt, meist mit besonders starker gamma-Globulinvermehrung.

Die Vielzahl der bekannten Leberfunktionsproben, die zur Diagnose des Stadiums der Cirrhose von den Untersuchern empfohlen werden, macht bereits deutlich, daß eine ideale Methode nicht existiert.

Im einzelnen werden nachstehende Verfahren zur Prüfung der Leberfunktion eingesetzt:

1. Die Prüfung des Eiweißstoffwechsels (z.B. BSG, Takata, Thymol, Weltmann, Gros'sche, Formolgel-Probe);
2. Die Prüfung der Gallenfarbstoffe (Serumbilirubin, Bilirubinbelastung, Gallenfarbstoffbestimmung im Urin).
3. Die Eliminations- bzw. Funktionsteste (Bromsulfaleinprobe, Hippursäuretest).
4. Die Fermentnachweise (Alkalische Phosphatase, Transaminase).

Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß keine festen Beziehungen zwischen Leberstruktur und Funktion in dem Sinne bestehen, daß der Ausfall der Leberfunktionsproben absolut sichere Rückschlüsse gestattet.

Einer Tabelle von KALK (42) folgende, der die Ergebnisse der Leberfunktionsproben mit seinen bioptischen Resultaten in Korrelation setzte, waren die Leberfunktionsproben bei chronischer Hepatitis

	in 26,5 %
kompensierter Cirrhose	in 13,0 %
der Narbenleber	in 56,0 %
der Fettleber	in 52,0 %
chron. Cholangitis	in 40,0 %

aller Fälle normal, bei eindeutiger, durch Leberbiopsie gesicherter Diagnose. Diese Zahlen konnten von GROS (43) mit fast übereinstimmendem Ergebnis bestätigt werden.

Zusammenfassend ist die Aussage berechtigt, daß bei chronischen Leberkrankheiten bei ca. 20 - 25% aller Fälle der Ausfall der Leberfunktionsproben keinen Rückschluss an das Vorhandensein bzw. Ausmaß der tatsächlich vorhandenen Leberschädigung zuläßt.

Prognostische Erwägungen

Die Cirrhose, als chronisch-entzündlicher Prozeß, verläuft in der Mehrzahl aller Fälle kontinuierlich oder schubweise progredient. Am Ende steht der völlige Zusammenbruch aller Leberfunktionen. Weitgehend ausschlaggebend für die Prognose ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung. Je früher dies gelingt, desto eher kann die Therapie einsetzen. Durch die moderne Diagnostik wie Laparoskopie und gezielte Biopsie ist es möglich, die Cirrhose in einem wesentlich früheren Stadium, in der noch latenten Phase, zu entdecken. Dies stellt eine wesentlich höhere Überlebenschance der Patienten dar. Dennoch kommen auch heute noch Patienten in einem Stadium zur Erstbehandlung, das prognostisch infaust ist. Besonders schwer und foudroyant verlaufen die posthepatischen Cirrhosen, die manchmal nach wenigen Monaten schon, maximal in wenigen Jahren ad exitum führen. Der Cirrhotiker ist vor allem von nachfolgenden ad exitum führenden Katastrophen bedroht:

1. Der Verblutung aus Oesophagusvarizen bzw. akuten Magen-Darmblutungen.
2. Dem Koma infolge Zusammenbruchs aller Leberfunktionen (auch im Anschluß an eine massive Blutung möglich).
3. Dem Tod an interkurrenten Infekten bei herabgesetzter Resistenz.
4. Dem Auftreten eines primären Lebercarcinoms auf dem Boden einer Cirrhose.

WALLACH, HYMAN und ANGRIST (44) untersuchten die Todesursachen bei 300 Cirrhosekranken, von denen allein 131 - das ist mehr als 1/3 aller Fälle - an den Folgen einer progredienten Leberinsuffizienz ad exitum kamen. 38 % verstarben im Koma, 48 % infolge Varizenblutung, 10 % an einem primären Lebercarcinom auf dem Boden der Cirrhose, 4 % an einer Pfortaderthrombose. Von den noch verbleibenden 2/3 verstarben 35 % an Infektionen, 6 % an Tbc und 25 % an cardiovasculären Komplikationen, 9 % an Carcinomen und 9 % an Traumen, 8 % nach Operationen, die nicht wegen des portalen Hochdruckes durchgeführt wurden. Der Rest von 8 % verstarb an anderen Ursachen. Somit läßt sich nach Meinung der Verfasser als häufigste Todesursache bei der Cirrhose die Oesophagusvarizenblutung und das Leberversagen in Kombination mit Begleitinfektionen anführen.

NACHLASS, O'NEIL und CAMPBELL (Boston) (45) kamen nach einer statistischen Bearbeitung von 112 eigenen Cirrhosefällen zu folgender Feststellung: Wenn ein Cirrhotiker, der keine Magen- und Zwölffingerdarmerkrankung hat, eine Blutung nach außen aufweist, dann blutet er stets aus Oesophagusvarizen. Anhand ihres Materials kamen 60% der Patienten bei der ersten Blutung ad

exitum, die restlichen hatten eine Chance von $2 : 3$, nach einem Jahr noch zu leben. Als Rarität sei die erst kürzlich von GROSS, KAFFARNIK und STRIK (46) publizierte Beobachtung mitgeteilt, wonach es auf Grund einer Lebercirrhose bei einem 52 jährigen Mann zu einem tödlichen Haemoperitoneum kam. Die intraperitoneale Blutung, die nicht beherrscht werden konnte, stellte sich bei der Autopsie als eine rupturierte varicös erweiterte Vene in der Excavatio vesico rectalis heraus. JIRASEK und GREGOR (47) fanden einen durch Oesophagusvarizenblutung verursachten Tod bei 86% aller von ihnen untersuchten Kranken.

Als Beschreibung anderer Blutungsquellen berichten GANDER (48) über die Ruptur von Abdominalgefäßen und v. ALBERTINI (49) über Varixknoten in der Pleura diaphragmatica. Blutungen können aber auch von den oberen Magenvenen ausgehen und zur Verwechselung mit Oesophagusvarizenblutungen führen (SCHREIBER (50)).

Ähnliche Beobachtungen teilen auch WAREMBOURG, NIQUET, DUCLOUR und BASIN (51) mit. Der seltene Befund einer Perforation von Umbilicalhernien bei Lebercirrhose wurde bereits 1931 von SNELL (52) und 1959 von LERNER (53) beschrieben. Im jüngsten Schrifttum berichtet SIEDE (54) über zwei Fälle von Lebercirrhose, wobei es im Krankheitsverlauf zu einer Blutung aus Mesenterialgefäßen gekommen war. Als Ursache lagen Varizen, die rupturiert waren, vor. Ein Fall ähnlicher Art wurde 1932 von BEZZA (55) beschrieben.

Das seltene Bild einer Lebercirrhose mit Haemaskos teilen ECKART und SCHÜTZ (56) mit. REYNELL (57) stellt auf Grund seiner Untersuchungen fest, daß mehr als 50% aller an Cirrhose Erkrankten eine portale Hypertension aufweisen, die in der Lage ist, sichtbare Oesophagusvarizen hervorzubringen. 40% dieser Cirrhotiker weisen offensichtlich gastrointestinale Haemorrhagien auf, deren Ursache nicht immer in einem Platzen von Varixknoten zu sehen ist, zumal der Gesichtspunkt des Vorliegens von Magen- und Zwölffingerdarmulcerationen nicht vernachlässigt werden darf.

So wertvoll die röntgenologische Untersuchung zur Feststellung von Oesophagusvarizen ist, kann nur die positive Aussage als absolut beweisend gewertet werden.

Ein negatives Röntgenbild bedeutet keinen Ausschluß, da sich leider nicht alle Oesophagusvarizen darstellen. Ein nicht völlig ungefährliches, aber differentialdiagnostisch wichtiges Verfahren ist die Oesophagoskopie. Hierbei gelingt es, die oft prall gestauten Varizen dem Auge sichtbar zu machen und in allen den Fällen, wo trotz negativem Röntgenbild der klinische Verdacht auf blutende Oesophagusvarizen besteht, die Diagnose zu erhärten.

PALMER (58) berichtet über 103 Armeeangehörige, bei denen laparoskopisch-

biopsisch die Diagnose Lebercirrhose mit portaler Hypertension (Oesophagusvarizen) gesichert werden konnte. Durch die amerikanische Armee in einem sogenannten "Dekompressionsprogramm" erfaßt, wurden 40 der Patienten operiert, 63 konservativ behandelt. Bei Vergleich beider Kollektive miteinander zeigte sich, daß von den Operierten 10 Patienten innerhalb von 5 Monaten post operationem ad exitum kamen. Drei der operierten Patienten haben nach der Operation nochmals geblutet, 11 verstarben aus anderen Ursachen (Infarkt, Unfall, Aneurysma). Der Vergleich mit den 63 konservativ behandelten Patienten ergab, daß von diesen 22 an den Folgen der ersten Oesophagusblutung, 11 nach der zweiten, einer nach der dritten und einer nach der vierten Blutung verstarben. Anders ausgedrückt: 35 Patienten verstarben an einer Oesophagusvarizenblutung, 13 im Coma hepaticum, 2 an einer tödlichen Blutung aus einer erosiven Gastritis, 1 an einer erosiven Oesophagitis, 1 Patient an Nierenversagen nach Varizenblutung, 10 aus Gründen anderer Art. Das heißt: 73 % der Operierten bzw. 84% der Nichtoperierten verstarben an Leberversagen. Von den 63 Nichtoperierten kamen 55 an Blutungsfolgen ad exitum, jedoch keiner der Operierten verstarb an einer Blutung. Auf Grund dieser Resultate wird vom Verf. die Forderung erhoben, nach der Sicherung der Cirrhosediagnose sofort nach dem Vorhandensein von Oesophagusvarizen zu fahnden, nach ihrer Bestätigung eine Shunt-Operation durchzuführen, bevor die erste Blutung eingetreten ist, denn nur dann ergibt sich eine signifikante Besserung der Lebenserwartung der Oesophagusvarizenträger.

WELCH, KILEY, REEVE, GOODRICH und WELCH (59) werteten die Ergebnisse von 50 nicht ausgewählten Patienten mit massiven Blutungen aus Oesophagusvarizen bei bestehender Lebercirrhose aus. Hiervon starben 33, das sind $\frac{2}{3}$, an den Blutungsfolgen noch während des Klinikaufenthaltes. Der akute Blutverlust allein war bei 20% der Patienten die Todesursache, 13 verstarben im Coma hepaticum, 11 hiervon während der Blutung, 2 nach dem Stillstand. Alle Patienten, die ins Coma hepaticum kamen, verstarben. Die Mortalität bei den übrigen Kranken betrug 50%. Von den 17 Patienten, die eine massive Oesophagusvarizenblutung überstanden, kamen 7 innerhalb eines Jahres ad exitum, 4 hiervon an einer Rezidivblutung. Nur 10 Kranke, das sind etwa 20%, überlebten die Blutung länger als ein Jahr. Die altersmäßige Verteilung ergab, daß 31 Patienten jünger als 50 Jahre waren, wobei Männer doppelt so häufig angetroffen wurden wie Frauen. Die Mortalität lag bei Behandlung während der ersten Blutung höher - nämlich 76% - als bei Kranken mit wiederholter Sanguinatio. Bei diesen betrug sie 61%.

Als Blutungstherapie wurden die Ballontamponade der Varizen nach SENGSTA-

KEN-BLAKEMORE bei 19 Patienten insgesamt 28mal angewandt, wobei die Tamponadedauer im Mittel 38 Std. betrug. Die Blutungen konnten mit der Tamponade zum Stillstand gebracht werden. Dennoch verstarben $13 = 2/3$ der Patienten, von diesen 9 im Koma, 4 an den Folgen einer Nachblutung. Die Verfasser weisen auf die Häufung der Komaentwicklung nach erfolgter Blutung hin. Sie glauben, es handle sich hierbei nicht um ein gewöhnliches Leberkoma infolge blutungsbedingter Ischaemie und Sauerstoffmangel. Das klinische Bild wies auf eine NH_3 -Vergiftung hin, wie man sie nach Eck'scher Fisteloperation an Hunden, die Fleischnahrung erhielten, zu sehen bekommt. Das oft literweise im Magen- und Darmtrakt befindliche Blut wird verdaut und stellt eine enorme Stickstoffzufuhr für den ohnehin leberdekompenzierten Organismus dar. Experimentell konnten die Verfasser bei Hunden mit Eck'scher Fistel durch Blutverfütterung ein tödliches Ammoniakkoma erzielen. Sie kamen zu der Auffassung, daß Oesophagusvarizen früher oder später fast stets zu Blutungen führen müßten. In ihrem Krankengut gab es lediglich 4 Patienten, die trotz einer nachgewiesenen Varikosis der Oesophagusvenen längere Zeit ohne eine Blutung verblieben.

SEIFERT (26), der die Todesursachen bei 66 Cirrhosepatienten, deren klinische, anamnestiche, biopsische und pathologisch-anatomische Daten verfügbar waren, auswertete, fand bei 42,4% als häufigste Todesursache ein Coma hepaticum, wobei in allen Komafällen keine manifeste Blutung voranging. An zweiter Stelle standen mit 27,3% Infekte. Infolge Blutungen aus Oesophagusvarizen verstarben 21,2% aller Patienten. Sonstige Ursachen traten mit 9,2% prozentual in den Hintergrund. Als ungewöhnlich muß in seinem publizierten Material der auffallend hohe Anteil an Carcinomen bezeichnet werden. 14 der 66 Patienten zeigten ein primäres Lebercarcinom auf dem Boden der Cirrhose ohne eingetretene Metastasierung, wobei der Verf. besonders hervorhebt, daß das Carcinom in keinem Fall die eigentliche Todesursache darstellte.

Im jüngsten Schrifttum berichteten BECK und CREUTZFELDT (60) über die unmittelbaren Todesursachen bei 64 Cirrhotikern. An erster Stelle mit 45% = 29 Patienten stand das reine Leberkoma ohne vorausgehende Blutung, dann folgte mit 33% = 21 Patienten eine massive gastro-intestinale Blutung. Hierbei trat bei 14 Patienten praefinal noch ein Koma auf, während 7 einen reinen Verblutungstod erlitten. Unter sonstigen Todesursachen führen die Verf. 22% = 14 Patienten auf, von denen 4 Patienten an einer Herzinsuffizienz, 3 an einer Peritonitis, 2 an einem Carcinom, 2 an Operationsfolgen, 1 an einer Magenperforation, 1 an einer Pfortaderthrombose und einer an einer Pneumonie verstarben.

B. AUFGABENSTELLUNG UND EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Angesichts der Uneinheitlichkeit der bisher veröffentlichten Mitteilungen haben wir uns die Frage gestellt, ob es möglich ist, anhand des Vergleiches anamnestischer, klinischer und pathologisch-anatomischer Daten eines größeren Krankengutes Hinweise auf die mögliche Todesursache der Cirrhosepatienten zu erhalten, um gegebenenfalls durch frühzeitig eingeleitete prophylaktisch-therapeutische Maßnahmen dem dramatischen Geschehen wirksam begegnen zu können.

Es sollte ferner untersucht werden, ob sich innerhalb der Cirrhotiker zwei Typen differenzieren lassen, wobei die eine Gruppe mehr von einer tödlichen gastro-intestinalen Blutung, die andere vom primären, zum Tode führenden Koma hepaticum bedroht ist, wie BAGGENSTOSS und STAUFFER (61), MARTINI (62), SHERLOCK (63), SUMMERSKILL, DAVIDSON, DIBLE, MALLORY, SHERLOCK, TURNER u. WOLFE (64) annehmen.

Zusammensetzung und Aufgliederung des Krankengutes

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die Auswertung von 129 Patienten der Mainzer Universitätsklinik, wobei in 88 Fällen außer den anamnestischen und klinischen Daten zusätzlich ergänzend autoptisch-pathologisch-anatomische Ergebnisse zur Verfügung standen.

Unser Beitrag zu dem gesamten Fragenkomplex bestand darin, 3 Hauptgruppen herauszuarbeiten und einander gegenüberzustellen.

Hierbei gelang es uns, Unterschiede zwischen der Gruppe der postalkoholischen und posthepatischen Cirrhosefälle afzuzeigen und mit dem Restkollektiv zu vergleichen.

Im einzelnen handelte es sich um 37 postalkoholische und 33 posthepatische Cirrhosen. Der verbleibende Rest von 57 Fällen gestattete keine causal-ätiologische Zuordnung.

Geschlechtsverteilung

Das männliche Geschlecht war in unserem Krankengut mit 99 erfaßten Patienten mehr als dreimal so häufig vertreten wie die Frauen (30). Vergleicht man die Literaturmitteilungen, so scheint bezüglich der Geschlechtsverteilung eine annähernd summarische Übereinstimmung vorzuherrschen, wonach das männliche Geschlecht prozentual stets in der Überzahl gefunden wird, wie es auch EPPINGER, KALK, POPPER und SCHAFFNER und SHERLOCK (63) beschrieben. So verteilt sich bei uns das Verhältnis der Verstorbenen zueinander wie 3,93:1.

Die Ursachen dieser hohen männlichen Dispositionsquote dürften einmal in der individuellen männlichen Berufsexposition, dem Wehrdienst und der Kriegsgefangenschaft mit nicht selten jahrelanger Unter- bzw. Mangelernährung zu suchen sein, sowie in dem nicht selten anzutreffenden Alkoholabusus.

Lebensalter

Bezüglich der Krankheitsverteilung auf die verschiedenen Altersklassen ergab sich folgendes:

Die Berechnung des Durchschnittsalters aller 129 Patienten ergab 57,1 Jahre. Trennt man die 88 pathologisch-anatomisch gesicherten Fälle ab, so tritt mit 56,4 Jahren eine nur geringfügige Verschiebung auf. In der Gruppe der 99 Männer ergeben sich 56,7 Jahre. Bei den 30 Frauen errechnete sich ein etwa gleicher Mittelwert von 58,3 Jahren.

Betrachtet man die Geschlechtertrennung in ihren Kurvenverläufen miteinander, so ergibt sich eine gewisse Parallelität sowohl im Maximum als auch im Minimum der bei uns zur Beobachtung gelangten Fälle. Nähere Einzelheiten bezüglich der Altersverteilung, aufgeschlüsselt in 99 männliche und 30 weibliche Personen, zeigt Tab.1. Dieser ist außerdem die Anzahl der durch Sektion gesicherten Fälle und deren Altersschichtung zu entnehmen. Das hier aufgezeigte Ergebnis deckt sich mit den Mitteilungen der Literatur, wonach die größte Zahl der Kranken überwiegend zwischen dem 5. und 6. Dezennium gefunden wird (GOW u. MCGREGOR (65), McDONALD und MALLORY (66)). Ein wesentlich differenteres Bild ergibt sich bei der Gegenüberstellung der Altersschichtung der postalkoholischen und posthepatitischen Cirrhosefälle. Wir fanden innerhalb unseres Krankengutes insgesamt 37 postalkoholische Cirrhosen, die restlichen 10 Fälle konnten auf Grund ihres klinischen Bildes klassifiziert werden.

In 33 Fällen lag eine posthepatitische Cirrhose vor, wobei 21 Patienten seziert wurden. 12mal erfolgte die klinische Einstufung.

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, verstarb innerhalb der Gruppe der posthepatitischen Cirrhosen 1 Patient bereits vor Vollendung des 30. Lebensjahres, während bei den postalkoholischen Cirrhosen der jüngste Todesfall erst in der Altersgruppe zwischen 40 und 45 Jahren zu finden war. Betrachtet man die Altersverteilung bis zum 49. Lebensjahr innerhalb beider Gruppen miteinander, so ergeben sich gleichlautende interessante Beziehungen.

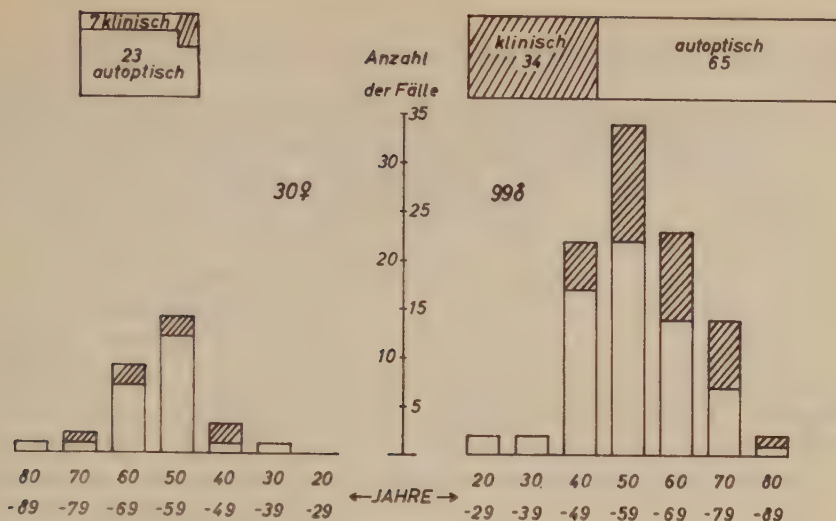
Unter den posthepatitischen Cirrhosen waren 15 Patienten jünger als 49 Jahre, oder anders ausgedrückt, 45,4% starben vor der Vollendung des 49. Lebensjahres.

Von den postalkoholischen Cirrhosen sind bis zum 49. Lebensjahr nur 4 Patien-

TAB. 1

ALTERSSCHICHTUNG

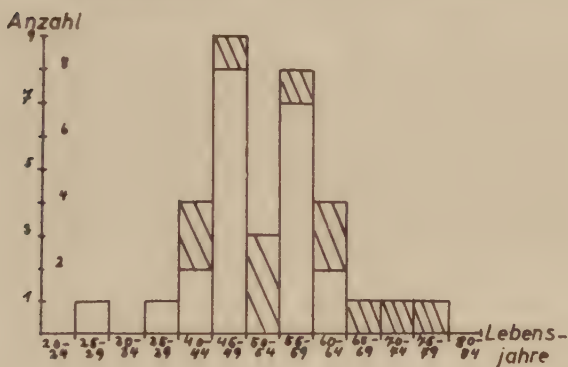
(insgesamt 129 Patienten)



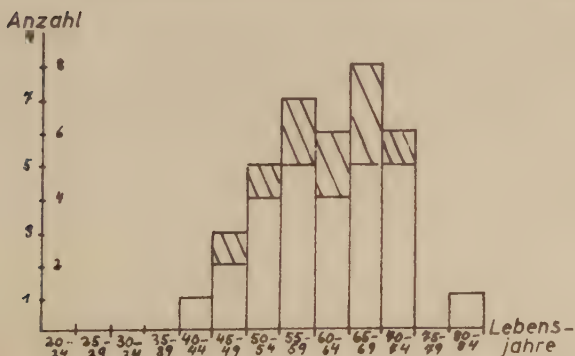
TAB. 2

Altersaufteilung.

a) posthepatitische Cirrhosen = 33 Fälle



b) postalkoholische Cirrhosen = 37 Fälle.



ten verstorben, d.h. lediglich 10,8% von 37 Patienten wurden nicht älter als 49 Jahre.

Beim Vergleich des durchschnittlichen Todesalters dieser beiden Cirrhoseformen ergab sich zu unserer Überraschung ein deutlicher Unterschied.

So betrug das durchschnittliche Todesalter:

a) bei den postalkoholischen Cirrhosefällen	61 Jahre
b) bei den posthepatitischen Cirrhosen	54,4 "
c) innerhalb des Restkollektivs von 59 ätiologisch ungeklärten Fällen	57,8 "

Tabelle 2 zeigt dies im Überblick.

Auch LANGNER und HONUS (67) fanden eine Cirrhosehäufung zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Sie stellten außerdem eine Zunahme der Todesfälle im Frühjahr und Herbst fest. Zu einem gleichen Ergebnis gelangten HOLZNER, RÖSSEL und SPRINGER (3). Als bemerkenswert betonen sie, daß vor dem 30. Lebensjahr keine Cirrhose auftrat.

MARTIN, PLANCHU, GIRAD u. FAYILLE (68) konnten bei 160 Patienten ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes mit insgesamt 100 Fällen feststellen, wobei vorwiegend fortgeschrittene Altersgruppen betroffen waren.

Berufszusammenhänge

Die Versuche, in der Aufgliederung des Krankengutes nach Berufsarten oder Beschäftigung einen Hinweis auf eine prozentuale Summation zu erkennen, schlugen fehl. Auch bezüglich des Anteils der Großstadtmenschen und der Bewohner ländlicher Gegenden oder von Kleinstädten war eine besondere Signifikanz nicht evident, zumal mit der fortschreitenden Industrialisierung die Lebensführung der Einzelindividuen in Stadt und Land eine weitgehende Adaptation erfahren hat.

Habitus

Die Sichtung unseres Krankengutes im Sinne der KRETSCHMER'schen Konstitutionstypologie zeigte keinerlei Möglichkeiten der Klassifizierung. Die Analyse des Allgemein- und des Körperzustandes war stets mit dem bei der Aufnahme in Analogie zu der Progression des Krankheitsbildes zu erwartenden Status gleichzusetzen. BECK und CREUTZFELDT (66) fanden hingegen in ihrem Kollektiv von 64 Fällen unter den Verstorbenen doppelt soviel Astheniker wie Pykniker.

SUBJEKTIVE SYMPTOMATIK

Bei der Anamneseerhebung wurde besonderer Wert auf die Erfassung von Prodromalerscheinungen gelegt, um gegebenenfalls hieraus bereits Wege zu finden, die Patienten eher zum Arztbesuch bewegen zu können. Bekanntlich reicht die Skala der Perzeption subjektiver Wahrnehmungen von der Hypersensibilität bis zur Indolenz.

95 Patienten unseres Kollektivs gaben gastro-intestinale Symptome wie Völlegefühl, Inappetenz und Übelkeit an. 11mal wurde über eine passagere Haematemesis geklagt. In 16 zur Aufnahme kommenden Fällen war ein Coma hepaticum der Anlaß der Klinikeinweisung. Lediglich bei 7 Patienten verblieb die gezielte Anamneseerhebung stumm.

Die Parallelität zwischen unseren Ergebnissen und der Mehrzahl der Literaturangaben ist unverkennbar.

MARTINI (69) fand bei 43 Patienten mit Leberkoma als vorausgehende Symptome in 64% Blähungen, bei 62% Mattigkeit, 50% Inappetenz, 45% Leibschermerzen.

Vorkrankheiten

Verschaffen wir uns einen Überblick über die vor der sicheren klinischen Manifestation durchgemachten Erkrankungen und beleuchten wir vor allem das Problem der Summationsschäden, so fällt der relativ hohe prozentuale Anteil der durchgemachten Hepatitiden bei insgesamt 33 Patienten, d.h. bei 25,5% auf. Eine diabetische Belastung lag bei 18 Patienten vor. Die weitere Aufteilung, in einem Falle Lungentuberkulose, bei 1 Patienten eine durchgemachte Lues, bei 3 Probanden Gallenkoliken, Paratyphus, Scharlach und Nierenkolik je einmal, läßt kaum Zusammenhänge erkennen bzw. deckt sich in der Streubreite mit einem Vergleichskollektiv wegen anderer Symptomatik zur Klinikaufnahme kommender Patienten. Eine Übersicht der vorausgehenden Erkrankungen gibt Tabelle 3.

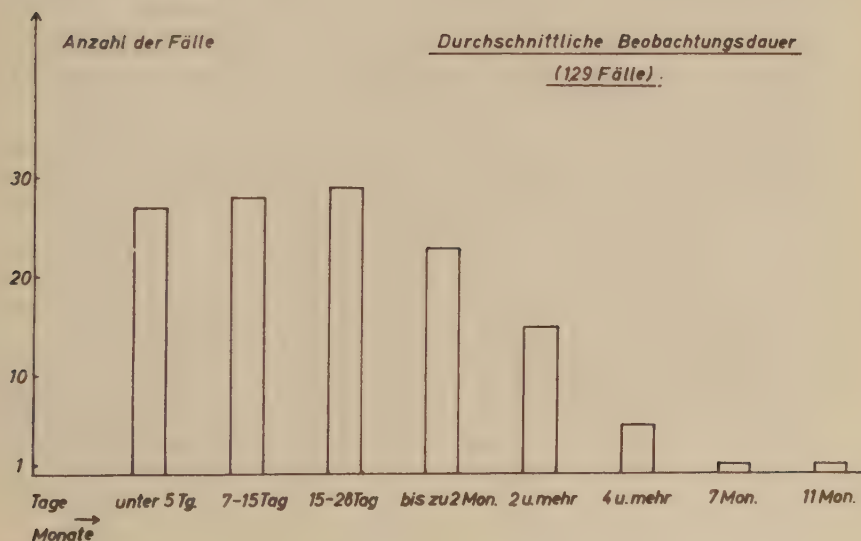
Vergleichend seien die Resultate von POLLARD, GRACIE, SISSON (70) mitgeteilt. Sie sichteten ein Krankengut von 201 Fällen im Hinblick auf die extrahepatischen Komplikationen bei Laennec'scher Cirrhose. Die Diagnose war in 146 Fällen durch klinische Untersuchungen gesichert, in 24 Fällen durch Biopsie, 31mal durch Autopsie. Als Komplikationen sind aufgezählt: 19 Fälle mit Diabetes mellitus, 17mal peptische Ulcera, 4mal Pankreatitis, 32mal chronische Lungenerkrankungen, 14mal Hochdruck, 9 Patienten mit dekompensierten Herzfehlern, 3 Myocard-Infarkte, 13 Fälle mit bösartigen Geschwül-

TAB. 3

Vorausgehende Erkrankungen

	♂	♀
Hepatitis	24	9
Diabetes	12	6
Lungen Tbc		1
Gallenkoliken	3	
Lues		1
Scharlach	1	
Paratyphus	1	

TAB. 4



sten. Auf Grund dieser Resultate kommen die Verfasser zu dem Schluß, daß Patienten mit einer Cirrhose in höherem Maße zur Entwicklung extrahepatischer Leiden neigen als ein Vergleichskollektiv.

Klinische Beobachtungsdauer

Die Aufschlüsselung der klinischen Beobachtungsdauer ergibt als Minimum einen Tag. Hierbei handelt es sich um 16 Patienten, die in komatösem Zustand präagonal noch eingewiesen wurden; als Maximum waren es 11 Monate. 6 Kranke waren 2 Tage ante finem, 5 Patienten 5 Tage ante mortem zur Aufnahme gekommen. 28 Patienten konnten zwischen 7 und 15 Tagen Dauer behandelt werden. 29 Patienten gelangten zwischen 15 und 28 Tagen zur Beobachtung, bis zu 2 Monaten waren es 23, zwischen 2 und 3 Monaten 15, zwischen 4 und 6 Monaten 5 und zwischen 7 und 11 Monaten 2 Patienten, die bis zum Eintritt des Todes der klinischen Behandlung oblagen (siehe Tab.4). BESANCON und CAROIT (71) geben als Überlebenszeit von 118 an alkoholischer Cirrhose erkrankten Patienten an, daß 73% innerhalb eines Jahres verstarben. Ein Jahr überlebten 27%, 17% 2 Jahre 10% 3 Jahre, 3,7% 4 Jahre, 1,8% 6 Jahre und 0,9% 8 Jahre.

OBJEKTIVE BEFUNDE

Aufgliederung der klinischen Symptomatologie

Bei 98 Patienten war die Leber in vivo palpabel.

In 16 Fällen war infolge reichlicher Ascitesbildung eine sichere Befundung nicht möglich. Ascites trat in 95 Fällen auf, eine tastbare Milz war mit 68 Fällen in mehr als 50% der untersuchten Patienten vertreten. An sonstigen sichtbaren Symptomen prävaliert der Ikterus mit 104maligem Auftreten.

Eine verstärkte Bauchvenenzeichnung beobachteten wir in 27 Fällen, ein Foe-tor hepaticus wurde 6mal registriert. Haemorrhoiden, die in ihrem Ausmaß über die bei einem sonst gesunden Vergleichskollektiv passager anzutreffenden Varizen des Plexus haemorrhoidalis hinausgingen, 15mal.

Der Anteil der Oesophagusvarizen an dem durch Sektion gesicherten Krankengut lag mit 62 von 88 Patienten hoch. Hierbei ergab sich zwischen der röntgenologischen Diagnose und dem tatsächlich vorhandenen autoptischen Material eine erhebliche Diskrepanz, denn nur in 30 von 62 durch die Sektion nachgewiesenen Fällen konnte röntgenologisch das Vorhandensein von Oesophagusvarizen festgestellt werden. (Siehe Tab.5).

HALLENBECK und SHOCKET (72) operierten 55 Patienten in den Jahren 1951-1955 wegen Oesophagusvarizenblutungen. Hierbei war in 70% der röntgenologische Oesophagusvarizennachweis gelungen.

NAKAMURA, NAKAMURA u. KIMURA (73) beobachteten die Verläufe von 61 Cirrhosepatienten, von denen 73,3% einen Ascites, 46% einen Ikterus, 70% eine palpable Leber und 29,5% eine Splenomegalie aufwiesen. Ascites trat stets dann auf, wenn das Serum-Albumin unter 2,6 g% abgesunken war. Bei einem Serum-Albumin von mehr als 3,7 g% konnte niemals ein Ascites festgestellt werden. Die 4 Jahres-Überlebensrate betrug bei Fällen ohne Ascites 65%, bei Cirrhosen mit Ascites nur 27%.

MARTINI (69) fand unter seinem Patientengut von 43 Cirrhosepatienten eine palpable Leber in 91%, Ascites in 86%, 1 Milztumor in 81% und Oesophagusvarizen in 81% aller Fälle.

Blutbefunde:

Erythrozyten:

Die systematische Untersuchung des Blutbildes bei 128 Patienten zeigte das Vorhandensein einer leichten bis schweren Anaemie in mehr als 75% des zur Beobachtung gelangten Krankengutes. Nur 35 Patienten hatten zwischen 80 bis 100 % Hb, 39mal lag der Hb-Wert zwischen 70 und 80%. 36 Kranke wiesen mit 60 bis 70% eine mittelschwere Anaemie auf. 14mal ergab sich eine schwere Anaemie zwischen 50 bis 60% Hb. Unter 50% Hb lagen 4 Kranke. Parallel hierzu verhielt sich die Ery-Anzahl, wobei 36 Patienten zwischen 3,5 und 5 Mill. aufwiesen. 64mal wurden zwischen 3 und 3,5 Mill. Ery ausgezählt. In 26 Fällen lag die Zahl der roten Blutkörperchen unter 3 Mill.

Leukozyten:

Hinsichtlich des weißen Blutbildes wurde 24mal eine Leukozytose mit über 12 000 weißen Blutkörperchen ermittelt. 27mal lag der Leukozytenwert zwischen 8000 und 12000. 62 Kranke zeigten regelrechte Leukozytenzahlen zwischen 4000 und 8000.

15mal ergab sich eine Leukopenie wechselnden Grades, wobei in 8 Fällen gleichzeitig eine Milzvergrößerung vorlag.

MARTIN-ARRIBAS (74) wollen eine besondere Störung des Blutbildes bei Cirrhosen gesehen haben. Nach Ansicht der Verfasser kommt es häufig zu Hyperchromie, Aniso- und Poikilozytose der Erythrozyten. Nach eingeleiteter Therapie glauben sie keine Reticulozyten-Vermehrung gesehen zu haben. Bezüglich der Leukozyten beobachteten sie wechselnde Werte mit Überwiegen

TAB. 5

Klinische Symptomatologie

<i>Lebervergrößerung</i>	98 mal
<i>Ascites</i>	95 "
<i>Splenomegalie</i>	68 "
<i>Ikterus</i>	104 "
<i>Oesophagusvarizen</i>	30 "
<i>Bauchdeckenzeichnung</i>	27 "
<i>Haemorrhoiden</i>	15 "
<i>Foetor hepaticus</i>	6 "

TAB. 6

SENKUNG

Anzahl der Fälle	Blutsenkung					
	bis 10/...	bis 15/...	bis 25/...	bis 30/...	bis 50/...	über 50/...
95 ♂	22	21	9	16	5	22
23 ♀	2	1	6	6	4	4

einer Lymphopenie. Dem Auftreten einer Eosinophilie wird eine prognostisch günstige Bedeutung zugesprochen, wobei sie mit SCHILLING, der ja direkt von einer Morgenröte beginnender Genesung spricht, übereinstimmen. Das Endstadium der Cirrhose ist nach Ansicht der Verfasser durch eine Depression der Erythro-, Myelo- und Thrombopoese im Knochenmark gekennzeichnet. In der vermehrten reticulären Hyperplasie wird ein prognostisch ungünstiges Zeichen gesehen.

Thrombozyten:

Der Vollständigkeit halber sei auch die Thrombozytenauswertung mitgeteilt.

Bei Unterteilung in	leichte	(150 000 - 100 000)
	mittelschwere	(100 000 - 50 000)
	schwere	(weniger als 50 000)

Thrombopenien zeigen von 129 Patienten 35 eine Thrombopenie. Bei den histologisch-anatomisch gesicherten 88 Fällen wurden beobachtet:

- 5 leichte Formen von Thrombopenien
- 11 mittelschwere Formen von Thrombopenien
- 7 schwere Formen von Thrombopenien

Die klinisch sicheren 41 Fälle ließen bei 12 Patienten eine Abweichung erkennen, wobei 2mal die leichte, 6mal die mittelschwere und 4mal die schwere Variante vertreten waren.

Etwas überraschend ist die Feststellung, daß es unmöglich ist, aus der Thrombozytenzahl Prognosen hinsichtlich der zu erwartenden Todesart zu stellen. Es besteht keine Korrelation zwischen der Höhe der Thrombozytenzahl und Oesophagusvarizen bzw. intestinalen Blutungen. So beobachteten wir, daß selbst schwere Thrombopathien mit niedrigen Quickwerten keinesfalls der Oesophagusvarizen- bzw. Blutungsgruppe, sondern der Coma hepaticum-Gruppe angehören können, während andererseits leichte Thrombopenien oder völlig normale Werte in der Verblutungsgruppe angetroffen werden.

Die Streubreite unseres Patientengutes hätte, vergleicht man prozentuale Literaturangaben, das Auftreten einer haemorrhagischen Diathese theoretisch beinhalten müssen. Im Gegensatz hierzu sei ausdrücklich festgestellt, daß bei uns keinerlei Anzeichen eines Blutungsübels auftraten.

In 8 Fällen beobachteten wir eine Panmyelopathie mit der Trias der Anaemie als Ausdruck einer Störung der Erythropoese, der Leukopenie als Folge einer Behinderung der Bildung des weißen Blutbildes und einer Thrombozytopenie. Ausdrücklich sei darauf hingewiesen, daß in keinem dieser Fälle die Panmyelopathie ursächlich für den Tod verantwortlich war.

2mal wurde der Verdacht auf das Vorliegen eines Banti-Syndroms geäußert.

In einem Falle konnte leider die Autopsie nicht durchgeführt werden, der andere Patient wurde seziert. Hierbei fand sich eine Stauungsmilz von 820 g.

Blutsenkung:

Mit besonderem Interesse wurde das Verhalten der Blutsenkung verfolgt. Die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit wurde bei fast allen Patienten wiederholt durchgeführt.

Der statistischen Auswertung (Tab. 6) wurde jedoch jeweils der beim einzelnen Patienten angetroffene Maximalwert zugrunde gelegt, und zwar mit dem jeweiligen 1-Stunden-Wert. Verwertbare Angaben standen von 118 Probanden zur Verfügung. Hiervon zeigten 24 Patienten einen 1-Stunden-Wert von unter 10 mm n. W., 22 bis zu 15 mm nach einer Stunde. In 15 Fällen wurden 25 mm erzielt, 22mal ergab die Prüfung der BSG 30 mm. 9 Probanden lagen um 50 mm, und in 26 Fällen zeigte sich eine Maximalbeschleunigung von über 50 mm nach einer Stunde (siehe Tab. 6).

Leberfunktionsproben

Gallenfarbstoffe:

Einen Einblick in das Ausmaß der Leberzellschädigung vermittelt in etwa die Betrachtung des Gallenfarbstoffspiegels im Blut. Ausgewertet werden konnten die Bilirubinwerte von 127 Patienten. Die Aufteilungsergebnisse ergaben in 14 Fällen einen Normalwert, wobei wir als kritische Grenze 1,0 mg% ansehen, 61mal wurden Werte zwischen 1,5 bis 5 mg% gemessen. 23mal lag der Bilirubinspiegel zwischen 5 bis 10 mg% und als Ausdruck einer erheblichen Leberinsuffizienz war bei 29 Probanden eine Hyperbilirubinaemie von über 10 mg% meßbar.

Als Maximalwerte imponierten 36 bzw. 48 mg%.

Elektrophorese:

Innerhalb unseres Krankengutes von 129 Fällen wurde bei 86 Patienten die Elektrophorese durchgeführt.

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit eine Hyperproteinämie (mehr als 8 g% Eiweiß), eine Normoproteinämie (6,5 - 8 g%) oder eine Hypoproteinämie (weniger als 6,5 g% Eiweiß) auftraten, haben wir unser Material einer Prüfung unterzogen. Hierbei ergaben sich in 8 Fällen eine Hyperproteinämie, bei 59 Patienten bestand eine Normoproteinämie, in 19 Fällen konnte eine Hypoproteinämie festgestellt werden.

Die Takata-Reaktion, als eine der Serumlabilitätsproben, wurde bei 112 Patienten wiederholt durchgeführt.

42mal betrug der ermittelte Wert zwischen 20 und 30 mg%. 38 Patienten lagen zwischen 30 und 40 mg%. Die Werte der verbleibenden 32 Fälle schlüsseln sich wie folgt auf:

14mal zwischen	40 - 50 mg%
8mal "	50 - 60 "
5mal "	60 - 70 "
4mal "	70 - 80 "
1mal	100 "

Thymol:

Ergänzend hierzu teilen wir die Ergebnisse des Thymoltestes mit. Untersucht wurden 114 Patienten, bei denen 54mal die Thymol-Reaktion zwischen 0 und 5 Einheiten ergab. 5 bis 20 Einheiten wurden bei 32 Patienten festgestellt, 28 der erfaßten Fälle lagen zwischen 20 und 30 Einheiten.

Urinbefunde

Von unseren insgesamt 129 Fällen wurde bei insgesamt 126 Patienten ein Urinstatus erhoben.

Als Ausdruck einer mehr oder weniger ausgeprägten Leberschädigung ergab die EHRLICH'sche Aldehydreaktion bei insgesamt 94 von 126 Patienten in der Kälte einen positiven Ausfall der Urobilinogenprobe.

Bilirubin war in 40 Fällen im Urin nachweisbar.

Der Sedimentbefund war bei 43 Patienten, = 34,1% aller Patienten, pathologisch verändert.

Erythrozyten	als einziger Befund bei	33 Patienten
Eiweiß	" " " "	4 "
Zylinder	" " " "	1 "
Eiweiß, Ery + Zylinder	" " " "	1 "
Zylinder und Eiweiß	" " " "	1 "
Ery und Eiweiß	" " " "	2 "

Die Überprüfung der spezifischen Gewichte ergab keinen Hinweis auf das Vorhandensein einer Hypo- bzw. Isosthenurie.

Herz

Entsprechend der Altersschichtung unseres Krankengutes liegt summarisch das Vorhandensein elektrokardiographisch faßbarer Herzmuskelschädigungen relativ hoch. 60mal wurde die Diagnose einer Myocardschädigung gestellt.

Körpertemperatur

Bezüglich der Körpertemperatur sei übereinstimmend mit der Mehrzahl der Beschreiber bemerkt, daß wir nur ganz vereinzelt geringfügige Temperaturerhöhungen feststellen konnten, die in den meisten Fällen durch interkurrente Infekte verursacht waren.

Der Rest ist wohl auf Begleitcholeangitiden zurückführbar.

Oesophagusvarizen

Als Ausdruck der Erhöhung des Pfortaderdruckes infolge des durch die Lebercirrhose bedingten intrahepatischen Blocks fanden wir innerhalb unseres Krankengutes in 67 Fällen Oesophagusvarizen. Hiervon waren 62 autoptisch gesichert, die verbleibenden 5 Fälle gehörten dem klinischen Kollektiv an.

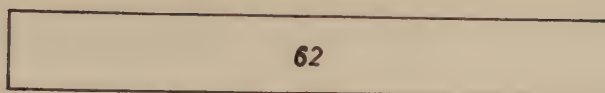
Lediglich bei 30 von den insgesamt 62 sezierten Fällen gelang der röntgenologische Nachweis, 32 Varizenträger dieser Gruppe zeigten ein negatives Röntgenbild, obgleich bei der Sektion einwandfrei das Vorhandensein von Oesophagusvarizen nachweisbar war, d.h. in über 50% versagte das Röntgenverfahren. (Tab.7)

Ascites

Um einen konkreten Anhalt für die Schwere der Leberinsuffizienz zu erhalten, haben wir die Anzahl der Ascites-Fälle registriert, wobei auch die Häufigkeit der durchgeführten Punktionen und das Quantum der abgelassenen Flüssigkeitsmenge beachtet wurden. Von unserem Gesamt-Patientengut von 129 Fällen hatten 95 Erkrankte einen palpatorisch mit Sicherheit verifizierten Ascites mit deutlicher Undulation. 29 Patienten mußten aus vitaler Indikation punktiert werden. Die Häufigkeit der durchgeführten Punktionen und die jeweils pro Patient abgelassene Flüssigkeitsmenge differiert erheblich zwischen maximal 44,100 ml bei 7maliger Punktion und 20 ml anlässlich einer Laparoskopie. Neben dem angeführten exorbitanten Wert folgen als weitere Maxima 31,800 ml, die sich aus 3 Einzelfraktionen zusammensetzen. 30,650 ml bei 6maliger Punktion, 19000 ml, die sich aus 2 malignem Ascitesablaß ergaben, 16,600 ml bei 3maliger Punktion, 15,500 ml als Addition von 4mal, fast 4000 ml Punktionsflüssigkeit, bei 4maliger Punktion 12500 ml, bei 2maliger Punktion 12,1, dann folgenden 10, 81 und weitere erstaunliche Flüssigkeitsmengen.

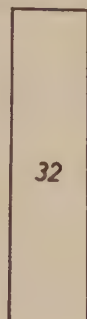
TAB. 7

Sektionsfälle mit Ösophagusvarizen



röntgenologisch gesichert

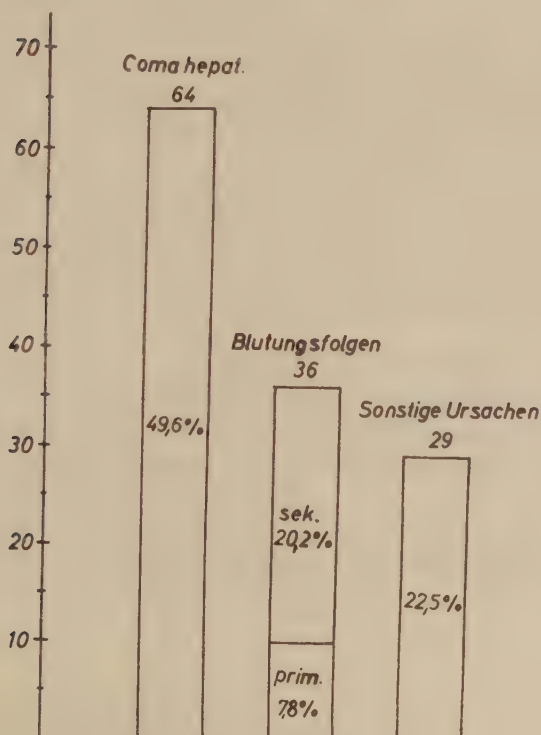
röntgenologisch negativ



TAB. 8

Todesursachen der 129 Patienten.

Anzahl



Bedeutung des Alkohols mit besonderer Berücksichtigung der Oesophagusvarizenträger

Die Rolle des Alkohols als ein bedeutsames ätiologisches Agens der Lebercirrhose wurde bereits eingehend erörtert. Wir konnten darauf hinweisen, daß der prozentuale Anteil beim Vergleich der einzelnen Veröffentlichungen miteinander erhebliche Schwankungen aufweist, die wohl ausschließlich auf das Einzugsgebiet der jeweiligen Kliniken zurückführbar sind.

Unser Material umfaßt in erster Linie das ausgedehnte Weinanbaugebiet des süddeutschen Raumes. Hierdurch ist auch der verhältnismäßig hohe Prozentsatz an Potatoren zu verstehen.

Es handelt sich dabei fast ausnahmslos nicht um das aus der Psychiatrie gewohnte Bild des chronischen Alkoholikers, der, dem physischen und psychischen Verfall preisgegeben, als Mensch außerhalb der Gesellschaft lebt, sondern vielmehr um Patienten, die in ihrem Beruf voll ihren Mann standen und über Jahre hinweg einen täglichen Alkoholkonsum von mehr als 2 Flaschen Wein pro Tag zugaben.

Wer die Gepflogenheiten in den Weinbaugebieten kennt, wird sich hüten, in der angegebenen Tagesmenge von 2 Flaschen Wein etwas Besonders sehen zu wollen, da dieses Limit keinesfalls die ortsübliche Grenze nach oben darstellt und in vielen Fällen noch übertroffen wird.

Hinzu kommt, daß es anamnestisch nicht leicht ist, seitens der Patienten genaue Angaben über die Menge der täglich genossenen Alkoholika zu erhalten, da der Patient sich ja nur subjektiv äußern kann und nicht einsieht, daß er seitens der klinischen Terminologie als Potator eingestuft werden muß.

Unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einwände haben wir in 37 Fällen einen reichlich vermehrten Alkoholgenuß registriert.

Die Anamnese wurde so erhoben, daß wir die Lebens- und Trinkgewohnheiten, mit Ausnahme der wenigen Fälle, die unmittelbar nach der Klinikaufnahme verstarben. Hier mußten wir uns auf die Schilderung durch Angehörige beschränken.

Das Krankengut wurde insofern aufgegliedert, als sowohl Wein- als auch Bier- und Schnapskonsum besonders verzeichnet wurden. Es ergab sich hierbei eine weitgehende Überschneidung, wobei allerdings der Weingenuß bei weitem an erster Stelle stand, gefolgt von dem Konsum hochprozentiger Getränke. Mit Abstand wurde der Biergenuß erwähnt.

Im allgemeinen wurden Tagesmengen von ca. 2 Litern angegeben, wobei in Einzelfällen wesentlich höhere Werte festgestellt werden konnten, die Menge von 1,5 Litern jedoch nie unterschritten wurde.

Gelegenheitstrinker wurden unberücksichtigt gelassen. Die 37 von 129 Patienten, die wir als Gewohnheitstrinker bezeichnen müssen, haben über viele Jahre hindurch täglich große Mengen alkoholischer Getränke, vornehmlich Wein, zu sich genommen.

Wir sehen hierin eine Berechtigung, den chronischen Alkoholabusus als wesentlichen bzw. entscheidenden Faktor in der Reihe der zur Lebercirrhose führenden Summationsschäden verantwortlich machen zu können. Die Verteilung der Oesophagusvarizenträger innerhalb des Gesamtkrankengutes ließ keine eindeutige Bevorzugung der postalkoholischen Cirrhosen erkennen.

Da es uns darauf ankam, in erster Linie die durch Sektion gesicherten Fälle miteinander zu vergleichen, kommt den autoptisch nachgewiesenen Varizen-Trägern eine besondere Bedeutung zu.

Ergänzend teilen wir außerdem die Patientenzahl mit, bei denen prä mortal röntgenologisch die Diagnose "Oesophagusvarizen" gestellt wurde.

Unter den insgesamt 88 Sektionsfällen konnte 62mal das Vorliegen von Oesophagusvarizen festgestellt werden. Der röntgenologische Nachweis gelang hiervon lediglich bei 30 Patienten.

Postalkoholische Cirrhose	Anzahl: 37 Patienten
---------------------------	----------------------

Unter der Gruppe der 27 Sektionsfälle befanden sich

19 Oesophagusvarizenträger,

hiervon waren röntgenologisch nachgewiesen:	4 Fälle
---	---------

Posthepatitische Cirrhosen	Anzahl: 33 Patienten
----------------------------	----------------------

Unter der Gruppe der 21 Sektionsfälle befanden sich

13 Oesophagusvarizenträger,

hiervon waren röntgenologisch nachgewiesen:	7 Fälle
---	---------

Restkollektiv ohne ätiologisch klare Zuordnung

Unter der Gruppe der 40 Sektionsfälle befanden sich	Anzahl: 59 Patienten
---	----------------------

30 Oesophagusvarizenträger,

hiervon waren röntgenologisch nachgewiesen:	19 Fälle
---	----------

BEANTWORTUNG DER SPEZIELLEN FRAGESTELLUNG UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER SEKTIONSERGEBNISSE

Bei 88 Verstorbenen konnte eine autoptische Befundkontrolle durchgeführt werden. Wir danken an dieser Stelle dem Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Mainz, Herrn Prof. Bredt, für die freundliche Überlassung der Sektionsprotokolle.

An der Spitze der Todesursachen aller 129 Patienten steht das primäre Leberkoma bei insgesamt 64 Fällen, d.h. in 49,6%.

Als zweite Kolumne folgt mit knapp 1/3 des Krankengutes die Blutungsgruppe mit 36 Patienten = 27,9%, wobei wir feststellen müssen, daß der eigentliche, akute Blutverlust, im Sinne eines Verblutungstodes, nur in 10 Fällen als kausale Todesursache auftrat = 7,8%. Hierunter fallen 9 Patienten mit Oesophagusvarizenrupturen und eine tödliche Ulcus-Ventriculi-Blutung.

Bei den anderen, zu dieser Gruppe gehörenden 26 Patienten = 20,2%, führte der primäre Blutverlust nicht unmittelbar zum Tode, sondern es kam in allen diesen Fällen zu der Entwicklung eines finalen Coma hepaticum, als dessen Ursache allerdings die vorausgegangene gastro-intestinale Blutung als mittelbar auslösend wirkend anzusehen ist.

Unter den sonstigen Todesursachen bei insgesamt 29 Fällen = 22,5% dominiert das Versagen von Herz und Kreislauf bei 18 Patienten = 14%.

5mal, d.h. bei 3,9%, konnte eine Peritonitis festgestellt werden, wobei diese 1 mal infolge eines perforierten Magenulcus und in einem anderen Fall durch ein perforiertes Duodenalulcus ausgelöst worden war.

Eine Pfortaderthrombose fand sich bei 1 Patienten. Ein anderer verstarb an einer Apoplexie mit Massenblutung in das rechte Großhirn. In einem Fall trat eine tödliche Mesenterialvenenthrombose auf, ein Kranker kam an einem Hinterwandinfarkt ad exitum, bei 2 Patienten wurde eine eitrige Meningo-Encephalitis als Todesursache festgestellt = 1,6%.

Tabelle 8 vermittelt einen Überblick über die Verteilung der einzelnen Todesursachen.

Betrachtet man ergänzend hierzu bei gleicher Fragestellung die Todesursachen der 88 Fälle, bei denen eine autopsische Diagnosesicherung vorlag, so ergibt sich innerhalb der einzelnen Gruppen eine geringfügige Verschiebung, vor allem zugunsten der Blutungsursachen.

Auch hier dominiert das primäre Leberkoma in 42% = 37 Fällen.

1/3 aller Todesursachen sind auf eine Blutung zurückzuführen, 27 Patienten = 30,7%, verstarben daran.

In 9 Fällen = 10,2% trat der Tod infolge des akuten Blutverlustes anlässlich der Sanguinatio ein, 18mal = 20,5% kam es im Anschluß an eine massive gastro-intestinale Blutung zu einem terminalen Coma hepaticum.

Unter "sonstige Ursachen" fallen 24 Patienten = 27,3%. An erster Stelle steht hierbei das Versagen von Herz und Kreislauf in 13 Fällen.

Es folgen:	Peritonitis	5mal
	Pfortaderthrombose	1mal
	Mesenterialvenenthrombose	1mal
	Apoplexie	1mal
	Hinterwandinfarkt	1mal
	Eitrige Meningo-Encephalitis	2mal

Eine Zusammenfassung der Ursachen vermittelt Tabelle 9.

Eine Gegenüberstellung der 88 autopsisch gesicherten Patienten mit den 41 klinischen Fällen unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Lebensalters zum Zeitpunkt des Todes und der durchschnittlichen Behandlungsdauer gestattet folgende Aussagen:

1. Der primären Coma hepaticum-Gruppe gehören an:

- a) 37 autopsische und b) 27 klinische Cirrhosepatienten mit einem Durchschnittsalter von
- a) 57,85 Jahren bzw. b) 59,11 Jahren und einer durchschnittlichen stationären Behandlungsdauer von
- a) 36,12 Tagen bzw. b) 42,44 Tagen.

Es handelt sich im einzelnen um

- a) 29 Männer u. 8 Frauen
- bzw. b) 22 Männer u. 5 Frauen.

2. An unmittelbaren bzw. mittelbaren Blutungsfolgen verstarben:

- a) 27 autopsische und b) 9 klinische Fälle mit einem Durchschnittsalter von
- a) 55,46 Jahren bzw. b) 54 Jahren und einer durchschnittlichen stationären Behandlungsdauer von
- a) 25,06 Tagen bzw. b) 23,66 Tagen.

Es handelte sich im einzelnen um

- a) 19 Männer u. 8 Frauen
- bzw. b) 7 Männer u. 2 Frauen.

3. Aus "sonstigen Gründen" kamen ad exitum:

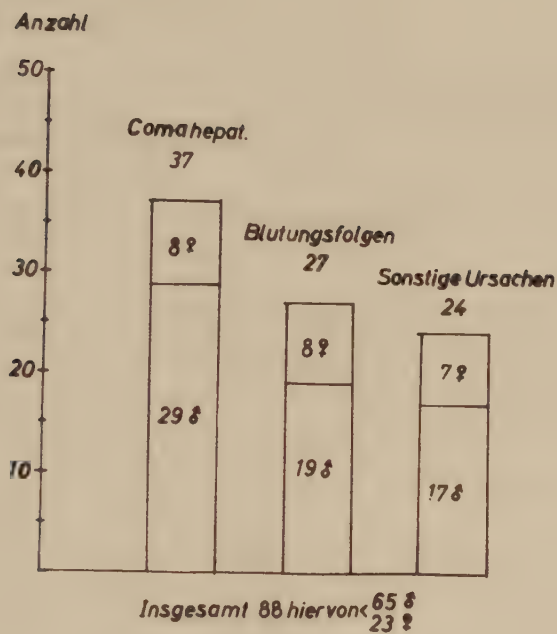
- a) 24 autopsische bzw. b) 5 klinische Patienten mit einem Durchschnittsalter von
- a) 57,72 Jahren bzw. b) 73,20 Jahren und einer durchschnittlichen stationären Behandlungsdauer von
- a) 25,99 Tagen bzw. b) 15,8 Tagen.

Es handelte sich im einzelnen um

- a) 17 Männer u. 7 Frauen
- bzw. b) 5 Männer.

TAB. 9

Todesursachen
der
88 pathologisch anatomisch gesicherten Fälle



Teilt man von der Gruppe 2) = an unmittelbaren bzw. mittelbaren Blutungsfolgen verstarben, den primären Verblutungstod von den sonstigen gastro-intestinalen Blutungen ab, so sind folgende Aussagen möglich:

A) An akutem Verblutungstod verstarben

a) 9 autoptische und b) 1 klinischer Patient
mit einem Durchschnittsalter von

a) 56,07 Jahren bzw. b) 66 Jahren

und einer durchschnittlichen stationären Behandlungsdauer von

a) 7,5 Tagen bzw. b) 1 Tag.

Es handelte sich im einzelnen um

a) 8 Männer u. 1 Frau bzw. b) 1 Mann.

B) Blutungsfolge mit terminalem Coma hepaticum beobachteten wir bei

a) 18 autoptischen und b) 8 klinischen Patienten
mit einem Durchschnittsalter von

a) 55,33 Jahren bzw. b) 52,5 Jahren

und einer durchschnittlichen stationären Beobachtungsdauer von

a) 30,16 Tagen bzw. b) 26,5 Tagen.

Es handelte sich im einzelnen um

a) 11 Männer u. 7 Frauen bzw. b) 6 Männer u. 2 Frauen.

Bei der Prüfung der Frage, ob eine Beziehung zwischen der Todesursache - primäres bzw. sekundäres Coma hepaticum, Blutungstod oder "sonstige Ursachen" - und dem Vorhandensein von Oesophagusvarizen bestand, ergaben sich nachstehende Resultate:

Von unseren insgesamt 129 Patienten konnten 67 als Oesophagusvarizenträger identifiziert werden.

29 von ihnen verstarben an Blutungsfolgen. Oder anders ausgedrückt, von 67 Varizenträgern des Gesamtkollektivs kamen 43,2% an den mittelbaren oder unmittelbaren Folgen einer Blutung ad exitum.

In der Blutungsgruppe von insgesamt 36 Patienten befanden sich 29 Varizenträger.

Von den 10 an einer akuten Blutung verstorbenen Patienten hatten alle Oesophagusvarizen. Der Anteil der Varizenträger innerhalb der 26 im terminalen Koma im Anschluß an eine gastro-intestinale Blutung ad exitum gekommenen Fälle betrug insgesamt 19. Auf die autoptisch gesicherte Gesamtblutungsgruppe von 27 Patienten bezogen, waren es 24 Oesophagusvarizenträger, d.h. lediglich in 3 Fällen lagen keine Varizen vor.

Als Todesursache fanden sich hierbei zweimal eine massive Magenschleim-

hautblutung, einmal eine Arroßionsblutung bei floridem Ulcus duodeni.

Unter der primären Coma hepaticum-Gruppe, die insgesamt 64 Patienten umfaßt, waren 24 Varizenträger, der Rubrik "sonstige Ursachen" gehörten 14 von 29 Gesamtfällen an.

Zusammenfassend ergab sich folgendes Bild:

Coma hepaticum-Gruppe	insgesamt 64, davon Varizenträger 24
Blutungsgruppe	insgesamt 36, davon Varizenträger 29
Gruppe "sonstige Ursachen"	insgesamt 29, davon Varizenträger 14

Von insgesamt 129 waren Varizenträger 67

Über einen ähnlich hohen Anteil der Varizenträger innerhalb der an Blutungsfolgen verstorbenen Patientengruppe berichtete SEIFERT (26). Bei seinem Krankengut mit insgesamt 56, 1% festgestellten Oesophagusvarizen kamen 37, 8% an den unmittelbaren bzw. mittelbaren Folgen einer Blutung ad exitum.

BECK und CREUTZFELDT(27) fanden unter der Blutungsgruppe bei 90% Oesophagusvarizen, aber auch 3/4 aller im primären Coma hepaticum und etwa 1/3 der an "sonstigen Ursachen" Verstorbenen wiesen Varikositäten der Venae oesophagicae auf.

Als Todesursache von 74 Cirrhose-Patienten, bei denen Oesophagusvarizen nachgewiesen waren, ermittelten BAKER, SMITZ u. LIEBERMANN (75) in 27% eine Blutungsursache, in 42% ein Leberversagen, 31% verstarben aus "sonstigen Ursachen". Wie kürzlich GARCEAU (76) über die Erfassung von 915 Cirrhose-Patienten durch die Bostoner Inter-Hospital Liver Group mitteilte, ist bei 421 Patienten eine röntgenologische Sicherung von Oesophagusvarizen möglich gewesen. Von dem Gesamtkollektiv verstarben 253 Patienten, wobei 34% an Blutungsfolgen, 32% im Coma hepaticum, 11% an Nierenversagen (wobei autopsisch keine primäre Nierenschädigung erkennbar war), 9% an Infekten, 14% an sonstigen Ursachen ad exitum kamen.

Eine noch höhere prozentuale Beteiligung am Gesamtkollektiv von 300 Patienten geben WALLACH, HYMAN u. ANGRIST (44) mit 48% tödlichen Varizenbildungen an.

Nach SCHREIBER (77) verbluten ohne chirurgische Behandlung 6 von 10 Patienten mit Oesophagusvarizen bei portaler Hypertension, von den Überlebenden sind nach 2 Jahren 50% und nach 5 Jahren 70% verstorben.

Beantwortung der speziellen Fragestellung beim Vergleich der postalkoholischen und posthepatitischen Cirrhosefälle mit dem Restkollektiv von 59 ätiologisch nicht einzuordnenden Cirrhosen

Als Todesursache der 37 postalkoholischen Cirrhosen fanden wir:

Im primären Coma hepaticum verstarben 17 Patienten.

10mal trat der Tod im sekundären Coma hepaticum nach vor Tagen vorausgegangenen gastro-intestinalen Blutungen ein.

Einen akuten Verblutungstod, wobei der rasche bzw. kontinuierliche Blutverlust zu einem Versagen von Herz und Kreislauf führte, erlitten 7 Patienten.

An sonstigen Ursachen verstarben insgesamt 3 Patienten.

Faßt man die im sekundären Coma hepaticum ad exitum gekommenen Patienten und die Gruppe, die einem akuten Verblutungstod zum Opfer fielen, zusammen, so ergibt sich, daß 17 von 37 Fällen an mittelbaren oder unmittelbaren Blutungsfolgen verstarben.

Beim Vergleich mit dem Kollektiv der posthepatitischen Cirrhosen fällt die hohe Beteiligung der im primären Coma hepaticum verstorbenen Patienten auf.

19 von 33 Fällen dieser Gruppe kamen im primären Coma ad exitum. 5 Patienten verstarben nach vorausgehender gastro-intestinaler Blutung im sekundären Coma hepaticum. Mit weitem Abstand folgt der akute Verblutungstod mit 2 Patienten. An sonstigen Ursachen verstarben 7 Fälle. Werden die an unmittelbaren - akuten Verblutungstod - oder mittelbaren Blutungsfolgen - sekundäres Coma hepaticum - ad exitum gekommenen Patienten zusammengefaßt, dann ergeben sich 7 Fälle.

Deutlicher als die absoluten Zahlenwerte dieses auszudrücken vermögen, wird der Unterschied zwischen beiden Kollektiven bei dem Vergleich der prozentualen Beteiligung der einzelnen Todesursachen der postalkoholischen und der posthepatitischen Cirrhosen.

Es verstarben:

	postalkoholische Cirrhosen	posthepatitische Cirrhosen
im primären Coma hepaticum	45,9 %	57,5 %
im sekundären Coma hepaticum	27 %	15,1 %
im akuten Verblutungstod	18,9 %	6,2 %
an "sonstigen Ursachen"	8,1 %	21,2 %

Werden die an unmittelbaren bzw. mittelbaren Blutungsfolgen verstorbenen Patienten zusammengefaßt, so waren es:	postalkohol. Cirrhosen	posthepatit. Cirrhosen
	45,9 %	21,3 %

Werden nach Abgrenzung und Gegenüberstellung der postalkoholischen und posthepatitischen Cirrhosen die innerhalb des Gesamtkollektivs von 129 verbleibenden 59 Fälle, deren Ätiologie sich nicht mit letzter Sicherheit klären ließ, mit der Fragestellung nach deren Todesursache eliminiert, so ergeben sich nachstehende Resultate.

Die Gruppe der im primären Coma hepaticum verstorbenen Patienten umfaßt 28 Fälle.

Dem sekundären Coma hepaticum gehören 11 Patienten an.

1mal trat infolge einer akuten gastro-intestinalen Blutung der Exitus ein.

An "sonstigen Ursachen" verstarben 19 Patienten.

An direkten oder indirekten Blutungsfolgen verstarben demnach 12 von insgesamt 59 Patienten.

Bei Zugrundelegung der Todesursachen ergab sich nachstehende prozentuale Beteiligung:

Primäres Coma hepaticum	= 47,4 %
Sekundäres Coma hepaticum	= 18,6 %
Akuter Blutungstod	= 1,6 %
Sonstige Ursachen	= 32,2 %
Gesamtblutungsfolgen	= 20,2 %

Die abschließende Tabelle zeigt zusammenfassend nochmals die Todesursache aller 129 Patienten, wobei auch der jeweilige Anteil der 3 Hauptkollektive berücksichtigt wurde.

	Gesamt	postalkoh. Cirrhosen	posthepatit. Cirrhosen	ätiolog. unklare Cirrhosen
Anzahl	129	37	33	59
1. Prim.-Koma	64	17	19	28
2. Sek.-Koma	26	10	5	21
3. Blutung	10	7	2	1
4. Sonstige	29	3	7	19
5. Blutungsfolgen	36	17	7	12

Prognostisch-therapeutische Erwägungen

Die Prognose einer jeden Lebercirrhose ist quoad vitam ernst, quoad sanationem äußerst fragwürdig, gleichgültig, um welche morphologische Form es sich handeln mag.

Die Pathogenese ist lediglich insoweit bedeutsam, als die Zeitdauer der Cirrhosebildung, abhängig von ihrer Ätiologie, unterschiedlich lang ist.

Durch zahlreiche Veröffentlichungen namhafter Untersucher wissen wir z.B., daß, um diese beiden Prototypen herauszugreifen, bereits 5 Monate nach einer durchgemachten Hepatitis eine Lebercirrhose angetroffen werden kann (KALK (8)), andererseits die Entwicklung einer posthepatitischen Cirrhose u.U. 15 Jahre und mehr benötigt. Da einmal an dystopem Orte, im Leberparenchym, entstandenes Bindegewebe, das zudem eine unaufhaltsame Progredienz besitzt, nicht spontan rückbildungsfähig ist, gibt es prinzipiell keine Restitutio ad integrum, keine Cirrhoseheilung. Eine längst bestehende Cirrhose kann jedoch jahrelang klinisch latent bleiben, da das Leberparenchym eine erhebliche Regenerationskraft und die Fähigkeit zur kompensatorischen Hypertrophie besitzt. Verbindliche Aussagen über die Progredienz der Erkrankung können daher erst nach einer Verlaufsbeobachtung von mindestens einem halben Jahre gemacht werden.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse, wenn die Cirrhose zur Entwicklung einer portalen Hypertension führte, mit den obligaten Kriterien der Druckerhöhung im Pfortaderkreislauf und deren Folgen - venösen Gefäßerweiterungen mit Anastomosenbildung und fast immer anzutreffender Splenomegalie - sowie den fakultativen Symptomen in Form von Oesophagus-, Magen- bzw. Haemorrhoidalvarizen, Ascites und gelegentlich zu beobachtender splenomegaler Markhemmung.

Unter den Todesursachen des Cirrhotikers dominiert das Coma hepaticum.

An zweiter Stelle folgen Blutungen, zumeist aus Oesophagusvarizen, die entweder unmittelbar, infolge des akuten plötzlichen starken Blutverlustes bzw. mittelbar, d.h. im sekundären Comahepaticum, zum Tode des Patienten führen.

Der restliche Teil verstirbt an Ursachen, die von der Grundkrankheit unabhängig sind.

Ausdruck der schwersten Form einer Leberinsuffizienz ist der Zusammenbruch aller Entgiftungsfunktionen, das Coma hepaticum.

Unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung stellt es den häufigsten Endzustand der Cirrhose dar.

Daneben wird es aber auch als seltene Komplikation im Gefolge einer Virushepatitis sowie bei allen anderen die Leber oder Gallenwege ergreifenden Leiden beobachtet.

Auf Grund dieser uneinheitlichen Pathogenese und der Tatsache, daß viele Erkrankungen im Coma hepaticum enden können, wird die Existenz mehrerer Comaformen verständlich. KALK (78) trennt scharf zwei Hauptvarianten der Comaentstehung, wobei er dem Coma durch Leberzerfall das Coma infolge Leberausfall gegenüberstellt.

Pathologisch-anatomisch liegt dem ersteren, dem sog. echten oder endogenen Coma eine akute Leberparenchymnekrose zugrunde, wie es in typischer Weise bei der nekrotisierenden Verlaufsform der akuten Virushepatitis und bei akuten Hepatosen (Vergiftung durch Pilze, Tetrachlorkohlenstoff, Trinitrotoluol u.a. mehr) beobachtet werden kann.

Eine der häufigsten Ursachen einer Comaentstehung durch akuten Parenchymzerfall stellen akut-nekrotische Schübe im Verlauf der posthepatitischen Cirrhose dar.

Hierbei kann die Leber infolge des akuten Parenchymunterganges ihrer Entgiftungsfunktion nicht mehr genügen. Die dadurch ausgelöste fortschreitende allgemeine Intoxikation erfährt durch die Freisetzung giftiger Substanzen, die aus dem Untergang der Leberzellen stammen, eine weitere Verstärkung, als deren Folge das Coma hepaticum resultiert.

Häufiger als dem endogenen Coma begegnet man dem durch Leberfunktionsausfall bedingten exogenen oder sekundären Coma hepaticum.

Es kommt in klassischer Weise im Endstadium der Alkoholcirrhose zur Beobachtung.

Pathogenetisch handelt es sich hierbei um eine Ammoniak-Intoxikation des Gehirns, mit konsekutiv erhöhtem Ammoniakspiegel im strömenden Blut.

Als Forschungsgrundlage diente die experimentell durch reichliche Fleischzufuhr auslösbare temporäre geistige Verwirrtheit von Patienten, bei denen the-

rapeutisch eine porto-kavale Anastomose angelegt worden war.

Das als Nahrung angebotene Eiweiß in Form von überreichlicher Fleischgabe wird abgebaut. Hierbei entsteht vermehrt Ammoniak, das unter Umgehung der Leber in den großen Kreislauf gelangt, unentgiftet das Gehirn erreicht und zu psychiatrischen Zustandsbildern führt, die denen gleichen, wie sie bei Alkoholcirrhosen beobachtet werden können. Obgleich der genaue intermediäre Wirkungsmechanismus noch nicht mit letzter Klarheit erforscht ist, erscheint die Arbeitshypothese begründet, wonach im Gehirn, bei Überschreitung einer kritischen Ammoniakkonzentration, aus Ammoniak und Glutaminsäure Glutamin gebildet wird. Die zur Synthese von Glutamin benötigte alpha-Ketoglutarinsäure wird mit der Zeit verbraucht und kann nicht rasch genug ergänzt werden. Hierdurch kommt es zu einer Störung im KREBS-Zyklus, der eine entscheidende Bedeutung im oxydativen Hirnstoffwechsel besitzt.

Wahrscheinlich liegen die Dinge noch wesentlich komplexer, da auch andere Endprodukte der Darmfäulnis (Indol, Skatol, Kresol und Phenol) eine nicht unerhebliche Rolle spielen.

In der Aufzählung der Komavarianten kommt dem Elektrolytkoma, von KALK (79) als "falsches Leberkoma" bezeichnet, nur eine sekundäre Rolle zu. Es handelt sich dabei zumeist um die Folge einer Hypokaliämie, die entweder durch zu reichliche Anwendung moderner Salidiuretika oder durch wiederholte ausgiebige Ascitespunktionen ausgelöst sein kann.

In praxi begegnen wir oft Mischformen der geschilderten Komatypen. So beobachtet man, vor allem im Verlaufe nekrotischer Schübe im Endstadium der Lebercirrhose, sowohl Kriterien des Leberzerfalls wie des Leber(funktions)ausfalls.

Therapeutisch ist beim Leberzerfall eine absolute Nahrungseiweißkarenz erforderlich. Beim Vorliegen einer nekrotisierenden Hepatitis ist z.Zt. lediglich ein palliatives Vorgehen möglich. Als kausal muß hingegen die Bekämpfung der ursächlichen Noxe bei der akuten Hepatose angesehen werden. Die Leberschutz-Basis-Therapie aller Komaformen besteht aus intravenösen Infusionen 10%iger Lävulose mit Cholinchlorid-Zusatz in Kombination mit anderen Pharmaka. So hat sich uns u.a. die Gabe von Reducdyn bewährt. Daneben halten wir die Anwendung eines Breitspektrum-Antibiotikums, z.B. von Neomycin, zur Darmsterilisierung für dringend angezeigt.

Durch die moderne Komatherapie konnte die Prognose, gegenüber früheren Ergebnissen, zwar wesentlich verbessert werden, jedoch sehen wir auch heute immer wieder Fälle, die sich als therapieresistent erweisen bzw. nur schwer beeinflussbar sind. So stellt vor allem die portale Hypertension mit Ascites, Milzvergrößerung und Ausbildung venöser Kollateralen und Anasto-

mosen die aktive therapeutische Konsequenz auf eine harte Probe.

Als bedrohlichstes Ereignis gilt dabei die akute Blutung aus rupturierten Varizen.

Leider ist es trotz Einsatz aller diagnostischen Hilfsmittel (Röntgenaufnahme, Splenoporthographie - blutig oder blind -, Laparoskopie, Oesophagoskopie u. a. mehr) nicht immer möglich, das Vorliegen der Varizen sicher nachzuweisen. An der Spitze aller Blutungsursachen stehen die Oesophagusvarizenrupturen, die innerhalb der Todesstatistiken in etwa 30% für den Exitus ursächlich verantwortlich sind.

Die tödliche Gefahr einer massiven Oesophagusvarizenblutung ist einmal in dem akuten Blutverlust, der nicht selten primär zu einem akuten Verblutungstod führt, zum anderen jedoch in dem terminalen Coma hepaticum infolge einer Ammoniakintoxikation des Gehirns zu sehen. Als therapeutische Sofortmaßnahme kann durch die intraoesophageale Varizenkompression mittels der Sengstaken-Sonde zwar ein vorübergehendes Sistieren der Blutung bewirkt werden, falls es sich nicht gerade um eine Blutung aus den oberen Oesophagusabschnitten handelt, die mit der Kompressionsmanschette nicht erreicht werden, die Gefahr der Rezidivblutung nach Sondenentfernung, wobei als längste Verweildauer etwa 3 Tage gelten, bleibt jedoch unvermindert bestehen. Neuerdings werden mit recht gutem Erfolg Pitressin-Infusionen zur Senkung des Pfortaderdruckes angewandt.

Selbstverständlich wird man zusätzlich alle sonstigen Möglichkeiten der konservativen Blutstillung (Haemostyptika, Vitamin C-Gabe, Bluttransfusionen und Lagerung etc.) ausschöpfen, wobei Klarheit darüber besteht, daß sich mit diesen Mitteln allein eine massive Blutung nicht beherrschen läßt.

Als chirurgische Notfallmaßnahme gilt in Einzelfällen die subdiaphragmale Unterstechung der blutenden Varizen. Infolge des zumeist sehr schlechten Allgemeinzustandes der Patienten ist die Indikation hierzu aber eng begrenzt. Das Gleiche gilt für die intraoesophageale Venenligatur unter Sicht des Oesophagoscops bzw. die transthorakale Varizenumstechung am eröffneten Oesophagus.

Alle diese Eingriffe stellen jedoch keine kausale Therapie dar, denn es gelingt mit ihrer Hilfe nicht, die portale Hypertension zu beseitigen. Nach UNGEHEUER (80) ist sogar mit einer Druckerhöhung im Pfortadersystem zu rechnen. Als theoretisch ideale Methode ist beim Vorliegen eines intra- bzw. posthepatischen Blocks die operative Schaffung eines Shunts zwischen dem Pfortadergebiet und der unteren Hohlvene anzusehen, da es auf diese Weise möglich wird, eine Drucksenkung im portalen Kreislauf herbeizuführen.

Klinisch erprobt sind die portocavale (Seit-zu-Seit- oder End-zu-Seit-) und,

mit weniger gutem Resultat, die splenorenale Anastomose. In praxi ist es keinesfalls in jedem Falle einer portalen Hypertension möglich, den Patienten einer Operation zu unterziehen, da es sich hierbei um einen Eingriff handelt, der hohe Anforderungen an die ohnedies insuffiziente Leberfunktion stellt, zum anderen kann er nur selektiv durchgeführt werden. Als Kontraindikationen gelten, neben einer herabgesetzten Leberfunktion, Ascites (CAROLI (81)), kurzfristig vorausgegangene große Oesophagusblutungen, nekrotische Schübe, das Präkoma bzw. Coma hepaticum, ein Serumalbumin unter 3 g% (WALKER (82)), Serumbilirubin über 1,5 mg%, Bromsulfalein über 25% und ein Prothrombinindex von unter 50%.

Man muß sich stets vor Augen halten, daß eine Shunt-Operation lediglich eine Palliativmaßnahme darstellt, die an der Grundkrankheit, der Cirrhose, nichts zu ändern vermag, sondern ausschließlich ein Teilsymptom, den portalen Hypertonus, beseitigen hilft.

Abgesehen von der primären Operationsmortalität, die zwischen 10 und 20% beträgt, und der Notwendigkeit, sub operationem infolge technischer Schwierigkeiten hypertropher Lobus caudatus, der die Darstellung der Gefäße vereitelt frustrieren zu müssen, besteht die Gefahr des Leberkomas als unmittelbare Operationsfolge. Hierzu sei festgestellt, daß in jedem Fall mit einer gewissen Leberfunktionsverschlechterung sowohl durch das Operations- und Narkosetrauma wie durch die Herabsetzung der Leberdurchblutung gerechnet werden muß. Als schwerstwiegende Folge der operativen Behandlung des Pfortaderhochdruckes gilt das Auftreten eines "episodischen Stupors" als Ausdruck eines Kurzschlußsyndroms.

Hierunter versteht man Anfälle plötzlicher Schläfsucht, die bis zum Bewußtseinsverlust führen können, allgemeine Verwirrheitszustände, Tremor der Hände und Persönlichkeitsveränderungen.

MARTINI, STELZNER und DÖLLE (83) stellten daher die Frage, ob der Oesophagusvarizensträger nicht letztlich nur die Wahl zwischen "Verbluten oder Verblöden" habe.

BURGMANN (84) wies jedoch darauf hin, daß er auf Grund seiner Erhebungen an einer Leberspezialklinik festgestellt habe, daß manchmal bereits präoperativ eine cerebrale Störung vorliege, die später zu Unrecht der Operation zur Last gelegt werde. Eine andere Gefahr droht, selbst bei einwandfrei längere Zeit funktionierenden Anastomosen, in Gestalt der Anastomosen-thrombosierung.

Besonders prädestiniert sind hierfür die spleno-renalen Verbindungen, wahrscheinlich infolge des engeren Lumens der benutzten Venen.

Allgemein gelten nach erfolgreich durchgeführter Shunt-Operation bestehen

bleibende oder wiederauftretende Oesophagusvarizen als sichere Zeichen einer eingetretenen Anastomosenthrombosierung mit entsprechend desolater Prognose. Ein heute noch vereinzelt geübtes Operationsverfahren stellt die sog. Dissektionsligatur dar. Hierbei wird in das Oesophaguslumen ein aus 3 Teilen gebildeter Metallkörper eingeführt und ein Seidenfaden, der von außen um den Oesophagus herumgelegt ist, gegen das Widerlager des intraoesophagealen Metallzylinders geknotet.

Der Metallkörper, durch Catgut zusammengehalten, zerfällt nach einer Reihe von Tagen in seine Einzelelemente, die per vias naturales abgehen.

An der Stelle der Seidenumschlingung kommt es zu einer partiellen Durchschneidung der Oesophaguswand mit nachfolgender reaktiver Narbenbildung. Hierdurch wird die Blutzufuhr zu den Oesophagusvarizen unterbrochen und die Gefahr der Blutung mit allen Weiterungen beseitigt.

Die Indikation zur Shuntoperation wird man heute in allen den Fällen stellen, wo eine akute Varizenblutung überstanden wurde, vorausgesetzt, daß die erwähnten Vorbedingungen erfüllt sind. Die Prognose der Rezidivblutung ist derart schlecht, daß die einzige Überlebenschance in der rechtzeitigen Shuntoperation besteht.

Für eine prophylaktische operative Anastomose beim Vorliegen von Oesophagusvarizen kann heute jedoch noch nicht plädiert werden, da es viele Varizenträger gibt, die aus anderen Ursachen ad exitum kommen, ohne je geblutet zu haben, andererseits nur etwa 50% aller Varizen röntgenologisch faßbar sind.

KALK und WILDHIRT (85) halten, nach Auswertung der Daten von 75 operierten Varizenträgern, von denen 5 innerhalb der ersten 2 Monate post operationem und 13 Fälle nach 5 bis 72 Monaten verstarben, die Operation bei strenger Indikationsstellung und geeigneter Patientenauswahl für indiziert. Von 57 überlebenden Fällen wurden 41 = 75% wieder voll arbeitsfähig und konnten ihrem Beruf, zum Teil in verantwortlicher Position, nachgehen.

DISKUSSION

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit galt den unmittelbaren Todesursachen an Lebercirrhose verstorbener Patienten und der Möglichkeit, anhand des Vergleichs anamnestischer, klinischer und pathologisch-anatomischer Daten schlüssige Hinweise auf die zu erwartende Todesart zu erhalten.

Es gelang uns, zwei Hauptgruppen herauszustellen und gegeneinander abzugrenzen.

So konnten wir entscheidende Kriterien dafür aufzeigen, daß es vor allem prognostisch wichtig ist, die postalkoholische von der posthepatitischen Cirrhose zu trennen. Während die erstere häufiger zum Tod an Blutungsfolgen neigt, scheint die posthepatitische Cirrhose prädisponiert zu sein, in Coma hepaticum zu enden, wie dies BAGGENSTOSS und STAUFFER (61), MARTINI (62), SHERLOCK (63), SUMMERSKILL, DAVIDSON, DIBLE, MALLORY, SHERLOCK, TURNER und WOLFE (64) auf Grund ihrer Untersuchungen bewiesen haben. Von unserem Krankengut verstarben im primären Coma hepaticum innerhalb der Gruppe der postalkoholischen Cirrhosen 45,9%, von den posthepatitischen Fällen 57,5%. Noch deutlicher wird der Unterschied zwischen beiden Cirrhoseformen bei dem Vergleich der anteilmäßigen Beteiligung am Tode durch Blutungsfolgen.

45,9% der postalkoholischen, aber lediglich 21,3% der posthepatitischen Cirrhosen verstarben infolge eines akuten Blutungsereignisses. Nicht nur das Merkmal unterschiedlicher Todesart berechtigt zu einer Gegenüberstellung der beschriebenen Formen, sondern auch der Vergleich des durchschnittlichen Todesalters.

Hierbei erweist sich eindeutig eine Bevorzugung jüngerer Jahrgänge beim Vorliegen einer posthepatitischen Cirrhose. Ob dies ausschließlich auf die Möglichkeit des raschen Übergangs einer Hepatitis in eine Cirrhose zurückgeführt werden kann, wie es von KALK (8) bewiesen wurde, oder ob zusätzlich noch andere Noxen im Sinne des Summationsschadens eine maßgebliche Rolle spielen, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Innerhalb unseres Materials verstarben bis zur Vollendung des 49. Lebensjahres 45,4% aller Patienten mit einer posthepatitischen Cirrhose. Bei gleicher Fragestellung betrug die Zahl bei den postalkoholischen Cirrhosefällen lediglich 10,8%. Dieses Resultat deckt sich mit den Mitteilungen der Literatur, wonach die posthepatitische Cirrhose bis zur vollen Ausbildung 15 Jahre und mehr benötigt.

Da die Entstehung von Oesophagusvarizen von der Erkrankungsdauer abhängig ist, liegt hierin einerseits die Erklärung für die längere Überlebenszeit der

Alkoholcirrhotiker und andererseits für das Überwiegen des Verblutungstodes unter den Exitusursachen.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich eindeutig die unterschiedliche Todesursache und das differente Todesalter zwischen der posthepatitischen und der posthepatotischen (Alkohol) Cirrhose. Unter Zugrundelegung unseres insgesamt zur Beobachtung gelangten Krankengutes von 129 Patienten ließen sich 3 Hauptgruppen der Todesursachen abgrenzen, wobei das primäre Coma hepaticum in Übereinstimmung mit SEIFERT (26), BECK und CREUTZFELDT (27), BAGGENSTOSS und STAUFFER (61) mit fast 50% aller Fälle die häufigste Todesursache darstellte.

An zweithäufigster Stelle war der Blutungstod vertreten. Er umfaßt knapp 1/3 des Gesamtkollektivs. An akuter Verblutung kamen jedoch nur 7,75% aller Patienten ad exitum, die Mehrzahl verstarb im sekundären Coma hepaticum, das sich nach erfolgter Blutung präfinal noch ausbildete.

Unter der Rubrik "sonstige Ursachen" mit insgesamt 22,5% der Fälle stand der Tod durch Herz- und Kreislaufversagen an der Spitze (14%).

Da über die Entstehung des Coma hepaticum, sei es im Sinne eines Leberzerfalls bzw. Leberausfalls (KALK (78)) Einstimmigkeit herrschen dürfte, und die Therapie, von wenigen unwesentlichen Abweichungen der einzelnen Schulen abgesehen, sich auf feste Fakten stützen kann, andererseits innerhalb der an sonstigen Ursachen verstorbenen Patienten eine therapeutische Beeinflussung sicher zu keiner Änderung des prozentualen Anteils an den Todesursachen führen dürfte, bedarf lediglich die Frage einer Klärung, ob es möglich ist, das Kollektiv der an Blutungsursachen ad exitum gekommenen Patienten auf Grund der Erkenntnisse unserer Arbeit zu reduzieren.

Hierbei sei festgestellt, daß nicht nur wir einen relativ hohen prozentualen Blutungsanteil innerhalb der Todesursachen ermitteln konnten. Die Ergebnisse der Untersuchungen von BAKER, SMITZ und LIEBERMANN (75), GARCEAU (76), SCHREIBER (77), SEIFERT (26), BECK und CREUTZFELDT (27), WALLACH, HYMAN und ANGRIST (44) u. a. mehr bestätigen dieses Resultat weitgehend.

Schließt man sich, trotz der Einwände von MARTINI und STELZNER (83) den gedämpft optimistisch klingenden Veröffentlichungen über erfolgreich verlaufene Shunt-Operationen an, PALMER (58), SCHREIBER (77), KALK und WILDHIRT (85) etc., bleibt die Frage offen, welche Treffsicherheit von der röntgenologischen Varizendiagnostik zu erwarten ist?

In Übereinstimmung mit der Weltliteratur, die mit einem röntgenologisch faßbaren Varizenanteil von maximal 60% aller Fälle rechnet, fanden wir unter unseren 88 Sektionsfällen 62 Oesophagusvarizensträger, von denen jedoch nur 30 röntgenologisch verifiziert werden konnten. Bei 32 Patienten versagte

der Röntgennachweis. Das entspricht einer Fehlerbreite von über 50%. Da außerdem eine Shunt-Operation, abgesehen von der primären Operationsmortalität, keineswegs die Therapia magna sterilisans darstellt und in jedem Falle mit der Gefahr einer Anastomosenthrombosierung bzw. einem episodischen Stupor gerechnet werden muß, halten wir eine prophylaktische Anastomosierung für nicht indiziert.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Untersuchung der Todesursache von 129 Cirrhosepatienten, wobei 88 durch Sektion gesichert waren, ergab ein Überwiegen des primären Leberkomas bei fast 50% aller Verstorbenen.

Innertalb der Blutungsgruppe, die 1/3 des Krankengutes umfaßt, kamen 10 Patienten infolge des akuten Blutverlustes ad exitum. In 29 Fällen trat im Anschluß an eine massive gastro-intestinale Blutung der Tod im terminalen sekundären Coma hepaticum ein.

Unter den "sonstigen Todesursachen" dominierte das Versagen von Herz und Kreislauf bei 18 von insgesamt 29 Patienten.

Relativ häufig, in 51,4% des Gesamtkollektivs, wurden Oesophagusvarizen festgestellt, von denen 22,5% der Blutungs-, 18,6% der primären Coma hepaticum- und 10,9% der aus "sonstigen Ursachen Verstorbenen"-Gruppe angehörten.

Im Rahmen der Arbeit wurde der Versuch unternommen, anamnstische, ätiologische, klinische und morphologische Daten zur beobachteten Todesart in Beziehung zu setzen.

Auf Grund der Ergebnisse gelang die Gegenüberstellung von postalkoholischen und posthepatitischen Cirrhosen.

Hierbei zeigte sich beim Vorliegen einer postalkoholischen Cirrhose eindeutig die Bevorzugung der durch Blutungsfolge bedingten Todesursachen in Verbindung mit einem höheren Lebensalter.

Da die Ausbildung von Oesophagusvarizen in Relation zur Zieldauer der Erkrankung steht, liegt hierin sowohl die Erklärung für das längere Überlebensalter als auch für die ungleich häufigere Blutungstodesursache des Alkoholcirrhotikers.

Im Gegensatz hierzu überwiegt bei den posthepatitischen Cirrhosen der Tod im primären Coma hepaticum und betrifft vor allem die jüngeren Jahrgänge. Die gefundenen Resultate wurden mit der in zahlreichen Veröffentlichungen dargestellten Kasuistik verglichen.

In der abschließenden Diskussion wurde auf die Feststellung Wert gelegt, daß im Augenblick noch kein Anlaß besteht, beim Vorliegen einer portalen Hypertension die prophylaktische Shunt-Operation als absolut indiziert zu betrachten.

LITERATURÜBERSICHT

1. Dtsch.med.Wschr. Kleine Mitteilungen.
Dtsch.med.Wschr. 83 (1958), 1454
2. Börner,P. Ätiologie und Todesursachen der verschiedenen
Formen der Lebercirrhosen in den Jahren 1955-59.
Dtsch.med.Wschr. 86 (1961), 43
3. Holzner,H., E.Rissel Zur Ätiologie und Todesursachen der verschiede-
und K.Springer nen Formen der Lebercirrhose.
Dtsch.med.Wschr. 81 (1956), 264
4. Langer,E., V.Honus Ärztl.Forsch. 8 (1954), 514
5. Allert,M. Med.Klin. 50 (1955), 1815
6. Baló,J., I.Besznayak Schweiz.allg.Path. 21 (1958), 1064
und G.Kendrey
7. Markoff,N., Krankheiten der Leber und der Gallenwege in der
E.Kaiser Praxis, Methodik, Diagnostik, Therapie.
Stuttgart, Georg Thieme-Verlag, 1962
8. Kalk,H. Cirrhose und Narbenleber, Entstehung, Klinik,
Therapie.
Stuttgart, Ferd.Enke-Verlag, 1957
9. Dölle,W., Gelbsucht mit Verschlusssyndrom als Leitsymptom
G.A.Martini bei Virushepatitis, Arzneimittelschäden in der
Schwangerschaft und bei Neugeborenen.
Acta hepatosplenol. 6 (1959), 138
10. Popper,H., Die Leber.
F.Schaffner Stuttgart, Georg Thieme-Verlag, 1961
11. Popper,H., Drug-induced hepatic injury.
F.Schaffner Ann.Int.Med. 51 (1959), 1230
12. Kalk,H. Cirrhose und Narbenleber.
Stuttgart, Ferd.Enke-Verlag, 1954
13. Wildhirt,E. Med.Klin. 50 (1955), 1093
14. Giggelberger,H. Zur Ätiologie der Laennec'schen Cirrhose.
Münch.med.Wschr. 101 (1959), 858
15. Gros,H. Zur Ätiologie der Laennec'schen Lebercirrhose.
Die Medizinische (1956), 686
16. Gros,H. Die Medizinische (1954), 1041
17. Gros,H. Die alimentäre Lebercirrhose.
Dtsch.med.Wschr. 85 (1960), 926
18. Gros,H. Die Medizinische (1959), 223

19. Gros, H. Ätiologie der Lebercirrhose vom klinischen Standpunkt, mit besonderer Berücksichtigung der Hungercirrhose.
Gastroenterologia, Basel, 95, Suppl.(1961), 75
20. Sepulveda, B., Los factores etiologicos en las cirrosis del higado.
E.Rojas u. L.Landa (Die ätiologischen Faktoren der Lebercirrhose)
Rev.Invest.clin. (Mexiko) 8, 189
21. Etienne-Martin, P., La foie alcoolique de l'hépatite à la cirrhose alcoolique. Préface du P.Croizat.
Cl.Klepping Masson & Cie., Paris, 1960
22. Dtsch.med.Wschr. Kleine Mitteilungen.
Dtsch.med.Wschr. 86 (1961), 1841
23. Thaler, H. Die Fettleber, ihre Ursachen und Begleitkrankheiten.
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962), 1049
24. Fahr, H. Verh.dtsch.path.Ges. 13 (1909), 162
25. Caroli, J. Contribution à l'étude des cirrhoses alcooliques.
Gastroenterologia, Basel, 95 Suppl. (1961), 94
26. Seifert, E. Über die unmittelbaren Todesursachen der Lebercirrhose und ihre Bedeutung für die Klinik.
Dtsch.med.Welt II (1963), 568
27. Beck, K., Über die unmittelbaren Todesursachen der Lebercirrhose.
W.Creutzfeldt Med.Klin. 19 (1962), 860
28. Benda, L., E.Rissel Dtsch.Arch.Klin.Med. 197, 477 (1950)
und H.Thaler
29. Dible, J.H. Brit.med.J. 4711, 833 (1951)
30. Schleussner Zit. aus Strohmeier u.Becker, Die Leber beim
Diabetes mellitus. Internist 5, 3 (1964)
Springer-Verlag, Bln., Göttingen, Heidelberg
31. Hartmann, F. Zit. aus E.Wildhirt, Fortschritte der Gastroenterologie. Urban & Schwarzenberg, 1960, München u.Berlin
32. Leevy, C.M., Amer.J.Med. 8, 290 (1950)
C.M.Ryan und
J.C.Fineberg
33. Poche, R., Dtsch.J.Verda.u.Stoffwechselkr. 16, 68 (1956)
K.Th.Schumacher
34. Kalk, H. Verhandlg.Nordwestdtsch.Ges.Inn.Med.
Hannover (1956)

35. Bloodworth, jr., I. M. Arch.intern.Med. 108, 695 (1961)
36. Thaler, H. Wien.klin.Wschr. 75, 513 (1963)
37. Schaffner, F., II. Weltkongreß f. Gastroenterologie,
Demolé u. Dominici München 1962
38. Seige, K. Dtsch. J. Verdau. u. Stoffwechselkr. 21, 128 (1958)
39. MacDonalds, R. A., Amer. J. Med. 24, 341 (1958)
G. K. Mallory
40. Müller, G. Med. Klin. (1952), 71
41. Eppinger, H. Die Leberkrankheiten, Wien, J. Springer 1937
42. Kalk, H. Klinik der Gegenwart, 7, 377. Die Krankheiten
der Leber. Urban & Schwarzenberg 1958, München
u. Berlin
43. Gros, H. Remedia Casella VII (1957), 70
44. Wallach, B. J., W. Ann. J. Med. Sci. 234 (1957), 56-60, 70
Hyman u. W. Angrist
45. Nachlass, M., Hosp. J. Ann. Surg. 141 (1955), 10-23
J. O'Neil und
A. Campbell
46. Gross, W., H. Kaffar- Münch. med. Wschr. 105 (1963), 529
nik u. W. O. Strik
47. Jirasek, V., O. Gregor Gastroenterologia 96 (1961), 1
48. Gander, G. Schweiz. med. Wschr. 23 (1942), 827
49. v. Albertini, A. Schweiz. med. Wschr. 23 (1942), 827
50. Schreiber, D. Dtsch. Ges. Wes. 15 (1960), 287
51. Warembourg, H., Lille Med. 7 (1962), 516
G. Niquet, G. Duclour
u. B. Basin
52. Snell, A. M. Ann. Int. Med. 5 (1931), 338
53. Lerner, S., M. S. Rost J. Ann. Med. Ass. 170 (1959), 1310
54. Siede, W. Med. Welt (1960), 2418
55. Bezza, P. Rif. med. 48 (1932), 702
56. Eckart, J., A. Schütz Dtsch. med. J. 13 (1932), 656
57. Reynell, P. C. Rev. intern. d'Hépatol. 5 (1955), 1025
58. Palmer, E. D. Amer. J. Surg. 99 (1960), 906
59. Welch, C. St., J. E. J. Med. 254 (1956), 493
Kiley, Th. S. Reeve,
E. F. Goodrich u.
M. F. Welch

60. Beck, K., Acta hepatosplenol. 10 (1963), 91
W. Creutzfeldt
61. Baggenstoss, A. H., Gastroenterology 22 (1952)
M. H. Stauffer
62. Martini, G. A. Gastroenterologia Basel, Suppl. ad Vol. 95 (1961)
63. Sherlock, S. Diseases of the liver and Biliary System.
2nd ed. Blackwell, Oxford 1959
64. Summerskill, W. H. J., New Engl. J. Med. 262 (1960) 1032
C. S. Davidson, J. H.
Dible, G. A. Mallory,
S. Sherlock, M. D. Turner
und S. J. Wolfe
65. Gow, G. A., Canad. Med. Ass. J. 83 (1960), 1032
D. D. McGregor
66. MacDonald, R. A., Amer. J. Med. 3 (1958), 334
G. K. Mallory
67. Langer, E., V. Honus Ärztl. Forsch. 8. I, 514 (1954)
68. Martin, J. F., M. Plan- Rev. internat. d'Hépatol. 7 (1957), 137
chu, J. Fayolle u.
M. Girad
69. Martini, G. A. Gastroenterologia Basel 96 (1958), 240
70. Pollard, H. M., J. Amer. Med. Ass. 169 (1959), 318
W. A. Gracie u.
J. C. Sisson
71. Besancon, J., Sem. Hôp. Paris 35 (1959), 200
M. Carott
72. Hallenbeck, G. A., Surg. etc. 105 (1957), 49
E. Shocket
73. Nakamura, T., Tohoku J. exp. Med. 69 (1959), 233
Sh. Nakamura u.
T. Kimura
74. Martin-Arribas, G. Rev. clin. espan. 56 (1955), 329
75. Baker, L. A., C. Smith Amer. J. Med. 26 (1959), 228
u. G. Liebermann
76. Garceau, A. J. Aktuelle Probleme der Erkrankungen der Leber.
S. Karger Verlag, Basel (1963), 365
77. Schreiber, H. W. Med. Klin. 40 (1961), 1705
78. Kalk, H. Klinik der Gegenwart 7, 377. Urban & Schwarzen-
berg 1958, München-Berlin

79. Kalk, H.,
E. Wildhirt
Therapiewoche 5 (III) 1964
80. Ungeheuer, E.
Arch. Klin. Chir. 282 (1955), 733
81. Caroli, J. C.
Münch. med. Wschr. 26 (1960), 1307
82. Walker, R. M.
Internationaler Kongreß für Gastroenterologie in
Leyden-Noordwijk aan Zee.
Münch. Med. Wschr. 26 (1960), 1307
83. Martini, G. A.,
F. Stelzner u. W. Dölle
Encephalopathie nach operativ angelegter porto-
caval Anastomose.
Dtsch. Med. Wschr. II (1961), 461
84. Burgmann, W.
Cerebralstörungen bei Cirrhosekranken. (II. Welt-
kongreß für Gastroenterologie, München 1962).
s. h. Aktuelle Probleme der Erkrankungen der Le-
ber.
S. Karger Verlag, Basel (1963), 395
85. Kalk, H.,
E. Wildhirt
Spätergebnisse nach Shunt-Operation. (II. Welt-
kongreß für Gastroenterologie, München 1962).
s. h. Aktuelle Probleme der Erkrankungen der Le-
ber.
S. Karger Verlag, Basel (1963), 488

LEBENS LAUF

Am 31.3.1935 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Georg Weber und seiner Ehefrau Cläre, geb. Wegert, in Freudenstadt/Schwarzwald geboren.

Nach Absolvierung der Grundschule besuchte ich in Karlsruhe die höhere Schule und legte dort am Kant-Gymnasium im Februar 1956 die Reifeprüfung ab.

Mein Vater starb während meiner Schulzeit.

Im Sommer 1956 begann ich an der Universität in Heidelberg mit dem Medizinstudium. Nach einer Studienzeit in Freiburg und Mainz bestand ich hier 1963 an der Johannes Gutenberg-Universität das medizinische Staatsexamen.

1962 heiratete ich. Mein Mann ist ebenfalls Mediziner.

1964 starb unerwartet meine Mutter.

Im April 1963 begann ich mit meiner Medizinalassistentenzeit. 8 Monate war ich in der Frauenklinik, 10 Monate in der Chirurgie und 6 Monate in der Medizinischen Klinik tätig.

Seit dem 31.3.1965 bin ich voll approbiert.

